BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 14 NOVEMBRE 1934

PRÉSIDENCE DE M. BRUMPT, PRÉSIDENT

Nécrologie

Carlos CHAGAS.

Mes chers Collègues,

C'est avec une bien douloureuse surprise que, par de courtes notes dans les journaux, nous avons appris la mort du Professeur Carlos CHAGAS, membre honoraire de notre Société.

Carlos CHAGAS, au début de sa belle carrière, avait fait partie de cette phalange de remarquables biologistes qu'Oswaldo CRUZ avait su grouper autour de lui à l'Institut Manguinhos et qui, par leurs recherches, ont permis au Brésil d'occuper la place brillante qu'il possède aujourd'hui dans le domaine scientifique.

Parmi les élèves de CRUZ, Carlos CHAGAS, qui était un sportif et un infatigable et courageux chasseur, acceptait toujours les missions lointaines à effectuer sur le terrain. C'est certainement sa passion pour la chasse, dont j'ai pu être le témoin au cours des expéditions que j'ai eu le grand plaisir de faire en sa compagnie à Lassance en

1913, qui lui faisait volontiers abandonner ses travaux de laboratoire sur la cytologie des protozoaires pour circuler dans les savanes et les forêts brésiliennes et aller enquêter de chaumière en chaumière sur les maladies qui s'y rencontrent.

De l'œuvre si importante de Carlos CHAGAS, nous ne citerons que ses travaux sur le paludisme et ceux concernant la trypanosomose américaine auxquels son nom restera attaché.

En ce qui concerne l'étiologie du paludisme, CHAGAS a été l'un des premiers à signaler l'importance de l'infection domiciliaire. Il appuie sa conviction sur ses études sur la fréquence de l'indice d'infection des Anophèles et sur les recherches entomologiques de son collègue Alcides GODOY, élève comme lui d'Oswaldo CRUZ. Il admet que, parmi des spécimens d'anophèles fréquentant l'habitation humaine, certains, au lieu de retourner dans le milieu extérieur, restent dans les coins obscurs des chambres et peuvent y séjourner pendant plus de vingt jours, ce qui leur permet d'assurer complètement le développement des parasites du paludisme. C'est afin d'empêcher ces moustiques de vivre aussi longtemps dans l'habitation humaine qu'il préconise et emploie avec succès, dans divers campements de la voie ferrée de l'État de Minas Geraes, la désinfection hebdomadaire des domiciles par des fumigations diverses, en particulier par l'acide sulfureux produit par la combustion du soufre. Les idées de CHAGAS sur cette importante question des rapports du paludisme et de l'habitation humaine ont été résumées par lui dans un rapport présenté en 1925 à l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations.

Si les recherches sur l'étiologie et la prophylaxie du paludisme ont toujours pu compter parmi les études préférées de CHAGAS, l'universelle réputation de cet auteur est due à sa belle découverte du *Trypanosoma cruzi* chez l'homme et chez les animaux, et à ses recherches sur son mode de transmission et son rôle pathogène.

En 1909, au cours d'enquêtes sur le paludisme à Lassance, CHAGAS récolte dans les crevasses des murs des chaumières des paysans un volumineux hémiptère hématophage, le *Triatoma megista*, souvent parasité par un trypanosome. Un ouistiti, piqué par plusieurs de ces réduvidés et peut-être souillé par leurs déjections, présente quelques jours plus tard une infection par un trypanosome nouveau, caractérisé par sa morphologie et son mode de multiplication, que CHAGAS dédie à son maître Oswaldo CRUZ. En continuant son enquête à Lassance, il rencontre alors le parasite dans un chat, puis dans le sang de jeunes enfants, enfin plus tard chez plusieurs espèces de tatous et chez un singe d'Amazonie (*Chrysothrix sciureus*). Excellent clinicien, CHAGAS étudie complètement la symptomatologie de cette nouvelle trypanosome et il en décrit les diverses

formes aiguës et chroniques et en particulier les types nerveux et cardiaques. Nous savons aujourd'hui que, sauf en ce qui concerne le rôle étiologique du *Trypanosoma cruzi* dans le goitre endémique, toutes les observations cliniques du savant brésilien ont été confirmées dans les divers pays de l'Amérique du Sud où la maladie est endémique et, tout récemment, la fréquence de la mort subite a été signalée dans certaines régions de la République Argentine où la forme cardiaque semble assez fréquente.

Mais malgré son goût pour la recherche scientifique, la notoriété de Chagas l'obligea à accepter la direction de l'Institut de Manguinhos à la mort d'Oswaldo Cruz, où il continua et compléta l'œuvre de son maître. Malgré les fluctuations de la politique et ses fâcheuses répercussions sur la composition du personnel scientifique ou enseignant, Chagas sut conserver ses amis et ses collaborateurs et leur assurer une situation fixe qui leur a permis d'effectuer les nombreux travaux qui sont sortis de l'admirable centre de recherches qu'est l'Institut Oswaldo Cruz.

Notre Société peut être fière d'avoir accueilli un homme tel que Carlos Chagas. Avec lui disparaît une belle figure bien représentative de l'Amérique latine et tout particulièrement du Brésil, caractérisée par l'enthousiasme et l'amour de la recherche scientifique.

Au nom de la Société de Pathologie exotique, j'adresse l'expression de nos regrets et nos plus vives condoléances à sa famille et à ses nombreux collaborateurs, privés prématurément du chef dont le nom, ainsi que celui d'Oswaldo Cruz, a tant contribué à attirer l'attention du monde scientifique sur les importantes découvertes des savants brésiliens.

Miguel Couto (1864-1934).

Le 6 juin dernier s'éteignait, au Brésil, le docteur Miguel Couto, Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Rio-de-Janeiro, Président perpétuel de l'Académie de médecine et de l'Académie brésiliennes.

Miguel Couto qui était un clinicien d'une réputation mondiale a publié d'importants travaux de neurologie et, avec Azevedo Sobré, une monographie classique sur la fièvre jaune dans l'Encyclopédie de Nothnagel.

Dans un pays immense et jeune, comme le Brésil, il est du devoir d'un homme de valeur de jouer un rôle dans la politique générale.

C'est ce que ne manqua pas de faire avec une énergie extraordinaire Miguel COUTO qui combattit longtemps et avec succès pour répandre l'instruction primaire parmi les populations ignorantes et clairsemées de l'intérieur du Brésil et pour réglementer l'immigration, dans le but de conserver les caractères actuels de la nation brésilienne.

Miguel COUTO réservait toujours un accueil charmant à tous ceux, faibles ou puissants, qui l'approchaient et son aménité était aussi proverbiale que son érudition. Par son caractère juste et pondéré, il a exercé une grande influence sur les générations médicales qu'il a formées.

De nombreuses sociétés étrangères avaient été heureuses de l'inviter à prendre part à leur activité et il était en particulier membre correspondant de l'Académie de Médecine de Paris.

Le Brésil perd en Miguel COUTO un illustre clinicien, un grand lettré et surtout un homme de bien que nous avions été heureux de voir plusieurs fois aux séances de notre Société.

Je suis certain d'être votre interprète en adressant à sa famille, à ses disciples et à ses collègues de l'Académie de Médecine de Rio, l'expression de nos bien vives condoléances.

J. SURCOUF.

Depuis notre dernière séance, notre Société a encore éprouvé une nouvelle perte : J. SURCOUF, membre titulaire depuis plusieurs années, vient de succomber à une courte maladie. Notre collègue était bien connu par ses nombreuses recherches sur les diptères vulnérants du globe. Ses premières études systématiques et biologiques sur les espèces françaises l'avaient amené à entreprendre, avec la collaboration du docteur GONZALEZ RINCONES, de Caracas, une très importante monographie des espèces du Venezuela parue en 1911. On lui doit également, en plus de divers autres travaux fragmentaires sur cet important groupe de diptères, un travail d'ensemble sur les Tabanides de France, paru dans la *Faune de France*, publiée par LECHEVALIER et une importante monographie des tabanides parue en 1921 dans *Genera insectorum*. Au cours d'un séjour de plusieurs années dans le Mozambique, puis au Maroc il avait rassemblé de très vastes collections dont sa mort vient d'interrompre la mise en valeur.

J. Surcouf qui avait été très longtemps attaché comme chef de travaux de zoologie au laboratoire colonial du Museum, appartenait depuis plusieurs années à l'Institut chérifien de Rabat dirigé par le docteur J. Liouville.

Nous prions sa famille de vouloir bien accepter les bien sincères condoléances de notre Société.

Présentation d'ouvrage.

M. Marchoux. — Le petit livre que je dépose sur le bureau de la Société au nom de M. le médecin Colonel Le Dentu est un résumé clair et sobre du cours fait aux infirmières du dispensaire de Vanves dirigé par le Dr Lafosse. Il comporte des notions succinctes de l'hygiène et des maladies des pays chauds qui réunies sous une forme aisément transportable constituent un *vade mecum* pour les infirmiers et les infirmières qui se destinent au service colonial. Ce petit ouvrage sera même utilement consulté comme un aide-mémoire par les médecins et en particulier les médecins issus de nos Ecoles Coloniales. Tel qu'il est il fait honneur à son auteur par l'exactitude des renseignements qu'il renferme et la clarté avec laquelle ils sont exposés. Il représente une excellente vulgarisation de l'étiologie et de la prophylaxie des maladies coloniales et comporte des indications précieuses pour les premiers secours d'urgence.

Communications

La réaction de Mitsuda dans la lèpre.

Par A. DUBOIS et J. DEGOTTE.

HAYASHI (1) a récemment attiré l'attention sur la réaction de MITSUDA. Selon les auteurs japonais l'injection dans le derme de suspension de lépromes broyés et bouillis donne une réaction locale négative dans la lèpre nodulaire et positive dans la lèpre maculo-nerveuse. Les cas cutanés graves seraient inaptes à réagir vis-à-vis de l'antigène lépreux. Le test aurait une valeur pronostique réelle : un sujet atteint de lèpre cutanée qui présente une réaction locale positive est en voie d'amélioration et au contraire un maculo-nerveux à réaction négative est destiné à présenter des aggravations.

Les sujets normaux ou atteints d'affections diverses ont toujours une réaction positive; celle-ci accompagne une résistance normale à l'antigène lépreux.

BARGEHR au moyen d'un test différent (cuti-réaction au lieu d'intradermo-réaction) prétend distinguer les sujets à lèpre active (réaction négative) des sujets ayant acquis une immunité notable par la guérison ou par le contact prolongé avec les lépreux.

Ces sujets immuns ont une réaction positive.

Les individus tout à fait normaux, n'ayant jamais été en contact avec des lépreux ont une réaction négative. L'allergie est un indice d'immunité active vis-à-vis du bacille de HANSEN.

A dire vrai les résultats de BARGEHR n'ont pu être confirmé au Congo ni par ADANT (2) ni par DUBOIS (3). Ces auteurs ont trouvé la réaction négative aussi bien chez les lépreux, même chez les vieux cas mutilés peu actifs, que chez les sujets sains vivant ou non au contact des lépreux.

ADANT (*loc. cit.*) a alors recouru, sans probablement connaître les travaux de MITSUDA à l'introduction intradermique. Ayant noté des réactions positives aussi bien chez les sujets normaux que chez les lépreux il a rejeté la méthode. Le petit nombre de sujets dont il disposait ne lui a sans doute pas permis de noter des différences selon les formes cliniques.

MUIR (4) a repris les expériences de MITSUDA et les confirme. Il semble attribuer la réaction négative des cas cutanés graves à l'ac-

coutumance des tissus vis-à-vis des germes. Cette vue paraît difficilement conciliable avec le fait avancé par les auteurs japonais et Muir lui-même, de la valeur pronostique de la réaction. Muir signale encore que la réaction est faible chez les enfants indiquant une faible résistance à la maladie.

Avant de connaître les travaux de Muir nous avions entrepris quelques vérifications des travaux de Mitsuda-Hayashi. La technique a été celle indiquée par ce dernier : des nodules à bacilles nombreux sont bouillis une heure au bain-marie dans de l'eau physiologique puis écrasés, additionnés d'eau physiologique (20 cm³ par gr. de lépromes), filtrés sur gaz, chauffé une heure à 60° et additionnés de phénol (1/2 0/0). On injecte 1/10 (ou un vingtième) de cm³ dans le derme. La réaction est examinée après une, deux et trois semaines.

En cas de réaction négative il y a seulement une rougeur locale ne durant guère que 2 ou 3 jours et du reste invisible chez le noir.

Nous notons les réactions positives par le diamètre en mm. de l'infiltration.

Un antigène dont les bacilles sont lysés par la soude (neutralisée) ne nous a donné aucun résultat, sans doute à cause de la destruction trop complète des corps microbiens qui n'étaient plus reconnaissables au microscope. Les essais faits avec ce produit ne sont pas cités au tableau.

Nous avons soumis 171 lépreux à cette réaction et en outre 12 sujets atteints d'affections diverses ou sains.

Les réactions cutanées ne sont pas toujours faciles à lire chez le noir et par exemple un test où la rougeur locale est l'élément essentiel comme le test à l'histamine nous a paru tout à fait inutilisable chez nos patients. Il n'en est pas du tout de même ici où l'élément essentiel est une papule bien visible, en tout cas toujours bien palpable. Dans les réactions fortes on note souvent une légère ulcération. Une seule fois chez une mutilée, nous avons observé une vaste escharre locale, peut-être du reste s'agit-il d'une simple coïncidence.

Les résultats sont effectivement conformes à ceux des auteurs précités, le tableau ci-après est démonstratif :

Réaction en millimètres.

	Total	0	1 à 2	3 à 5	6 à 10	Observations
Sujets non lépreux. . .	12	1*	2**	1	8	* enfant ** cachectiques
Lépreux maculo-nerveux à bacilles rares ou absents	122	1	15	58	48	

	Total	0	1 à 2	3 à 5	6 à 10	Observations
Lépreux cutanés à bacilles ++ et souvent lépromes	27	21	6	0	0	
Lépreux mixtes à lésions nerveuses et aussi lépromes ou bacilles ++ dans la peau. . . .	20	10	6	3	1	
Lépreux	169					* 1 non revu 1 eschare loc.

Comme on le voit il y a une opposition très nette entre la lèpre maculo-nerveuse et les cas cutanés à bacilles nombreux ou très nombreux (cas C^2-C^3 et cas cliniquement tubéreux).

Les sujets sains ont usuellement une forte réaction, les cas à réaction nulle ou faible sont un enfant et deux sujets cachectiques. Pour ce qui concerne les enfants notre série en comporte trop peu pour être affirmatif ; la cachexie nous a paru pouvoir chez les lépreux aussi rendre les réactions faibles.

Les cas de lèpre mixte (C^3-N^2) ont des résultats un peu moins constants que les cas cutanés purs, il nous est difficile pour l'instant de mettre en relation la réaction et l'évolution clinique de ces cas, l'avenir seul pourra préciser ce point.

Notons que dans 25 cas la réaction a été pratiquée à la fois dans la peau saine et dans une tache, ou mieux son bord. Quatorze fois la réaction a été plus marquée dans la tache mais cette différence n'est pas toujours très nette, dans deux cas l'inverse s'est vu.

Conclusion. — La réaction de MITSUDA indique un état particulier du terrain des divers types de lépreux : anergie chez les sujets à bacilles nombreux dans les macules ou les lépromes, aptitude réactionnelle normale (on ne peut ici parler d'allergie) chez les sujets à bacilles rares et les sujets normaux.

La valeur diagnostique apparaît comme faible car les sujets à réaction négative sont usuellement d'un diagnostic clinique ou surtout microscopique des plus aisé. Dans quelques cas cependant cette négativité a attiré notre attention et nous a fait examiner au microscope des individus qui nous avaient paru assez peu atteints et où nous avons trouvé des bacilles nombreux. La réaction négative peut donc être un signal d'alarme utile.

Sa valeur pronostique est probable mais nous ne pouvons nous prononcer actuellement à ce sujet.

Centre antilépreux de Pawa, Kibalu-Ituri (Congo Belge).

Bibliographie

1. Hayashi, 1933. *Intern. H. of Leprosy*, vol. I, n° 1, janvier, pp. 31-38.
2. Adant, 1932. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, t. XII, n° 4, décembre.
3. Dubois, 1932. *Mémoires Institut Royal Col. Belge*, t. I, fasc. 2, Coll. n° 8, p. 52.
4. Muir d'après *Trop. Dis. Bull.*, 1934, n° 4, avril, p. 256.

Traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène,

Par A. Afanador.

A la suite des publications du Dr Montel et de quelques essais qui ont été faits au laboratoire, M. Marchoux nous a proposé d'aller porter au Sanatorium de Valbonne la nouvelle médication de la lèpre par le bleu de méthylène à 1 o/o. Préparée au laboratoire une solution que le service de M. Salimbeni, auquel nous adressons nos remerciements, a bien voulu répartir en ampoules stérilisées à l'autoclave, a été emportée avec nous.

Muni de ce matériel, nous nous sommes rendu à Valbonne où nous avons été très bien accueilli, aussi bien par le Directeur que par les malades qui attendaient la mise en pratique de ce traitement avec une grande impatience.

Des 20 malades qui ont été traités, chacun d'eux a reçu 280 cm³ de la solution, en 30 jours, à raison de 3 injections par semaine, la première de 8 cm³, la deuxième de 13 cm³ et les autres de 25 cm³.

La sensibilité des malades au bleu de méthylène est variable, mais en général le produit est très bien toléré. Les malades se plaignent de légers malaises, de picotements de la gorge, de légères suffocations, quelques-uns ont fait un peu de fièvre, avec température qui ne s'est jamais élevée au-dessus de 38,5, sauf dans un cas sur lequel nous reviendrons un peu plus loin.

L'action du bleu s'est manifestée d'une façon différente suivant la forme de la maladie. Dans la forme cutanée, toutes les lésions commencent à devenir bleuâtres, à partir de la deuxième injection et l'intensité de la coloration s'accentue progressivement. Une remarque qui n'est pas sans importance au point de vue du diagnostic et en particulier du dépistage des cas de lèpre latente, c'est que les plus minimes lésions d'infiltration bacillaire se dénoncent par la coloration.

Dans la forme mixte de la lèpre, seules les lésions en évolution se teignent, les macules achromiques restent incolores. Dans la forme nerveuse pure l'action du bleu de méthylène ne se manifeste pas sur la peau. Notre observation a été trop courte pour que nous ayons pu constater une modification quelconque dans les atrophies et les zones d'insensibilité.

L'injection de 280 cm³ de bleu de méthylène par voie intraveineuse ne nous a donné de résultats immédiats que dans la forme nodulaire. Les petits lépromes miliaires de la peau qu'on trouve communément chez les malades de cette catégorie, s'effacent au cours du traitement; mais ils reparaissent quand on arrête les injections bien que les malades restent toujours franchement bleus. Cependant chez une de nos malades qui était en pleine poussée aiguë avec explosion de petites nodules généralisés sur tout le corps, fièvre à 39°-40°, nous avons vu la fièvre s'éteindre brusquement et les nodules commencer à disparaître dès la 3e injection de 20 cm³. Une autre malade âgée de 15 ans, qui avait déjà reçu 200 cm³ de bleu de méthylène a fait une violente réaction à allure infectieuse avec fièvre très élevée (40-41°), le foie et la rate gonflés, la langue saburrale et une éruption de nodules sur la face interne des bras. Peut-être convient-il de rapporter cette réaction à l'emploi de solutions de bleu de méthylène stérilisées à l'autoclave sur lesquelles M. MONTEL a attiré l'attention et peut-être ne se fût-elle pas produite, si nous avions employé des solutions stérilisées par Tyndallisation.

CONCLUSIONS

Le bleu de méthylène se fixe sur les lésions évolutives de la lèpre et seulement sur elles.

Le traitement est en général bien toléré.

Il a une action très remarquable sur les poussées aiguës.

Le bleu de méthylène, par la coloration élective des lésions évolutives de la lèpre, peut être un moyen de diagnostic et de dépistage de la lèpre.

Remarques à propos de l'étude expérimentale de la vaccination antipestique,

Doit-on faire usage de la pulpe hépatique dans la préparation du vaccin contre la peste bovine ?

Par H. Jacotot.

Le vaccin que l'on utilise depuis quelques années contre la peste bovine est préparé à partir de certains organes ou parenchymes des animaux atteints de la maladie ; son prix est lié à la quantité de substance organique active que chaque sujet est susceptible de fournir ; il est donc important que soient bien déterminées les parties de l'organisme pestique qui possèdent, en puissance, la propriété de vacciner.

Le parenchyme hépatique est à ce point de vue l'objet d'une discordance plus ou moins nette entre les auteurs (1). Kakizaki, Nakanishi et Oizumi ont étudié expérimentalement l'émulsion vaccinale à base de pulpe hépatique, ils l'ont trouvée sans activité ; Daubney, Curasson, Kiza Ismail et I. Etew, Ismail Riza et Mehmed Zuhdi se sont prononcés dans le même sens. D'autres expérimentateurs, parmi lesquels Boynton, considèrent le foie comme inactif lorsqu'on l'emploie seul, mais actif au contraire lorsqu'on le mélange à des parenchymes par eux-mêmes aptes à fournir un vaccin de bonne qualité. Enfin Kelser et ses collaborateurs, ainsi que Rodier, sans dénier toute valeur au parenchyme hépatique, s'abstiennent de l'employer à la préparation du vaccin destiné aux buffles des Philippines, animaux particulièrement sensibles aux atteintes du virus pestique.

Nous avons cru pendant un temps, que la pulpe hépatique possédait, à un degré intéressant, la propriété d'immuniser, mais des expériences précises nous ont amené assez vite à une conclusion différente. Avant de rapporter ces expériences, qui datent maintenant de plusieurs années, nous exposerons quelques-uns des facteurs qui jouent, en pareille matière, pour égarer les recherches, quelques-unes des causes d'erreur susceptibles d'intervenir pour fausser les déductions.

(1) Le poids de la pulpe hépatique chez un bouvillon de 2 ans est approximativement égal au poids de tous les autres parenchymes doués d'activité réunis.

1° L'activité du vaccin varie d'un animal fournisseur à l'autre ; certains veaux donnent des pulpes très actives tandis que d'autres veaux qu'on pourrait considérer comme leur étant en tout point semblables donnent des pulpes d'activité franchement médiocre ; la première condition à remplir pour un essai comparatif du genre de celui que nous envisageons ici est de mettre en présence des préparations fabriquées avec des tissus ou organes issus d'un seul et même animal fournisseur ou constituées chacune par un mélange de pulpes puisées aux mêmes sources.

C'est ainsi qu'on expérimentera comparativement un vaccin dans la composition duquel entreront des pulpes ganglionnaires, pulmonaires, spléniques, etc., des veaux A, B, C, D et un vaccin dans lequel entreront les mêmes pulpes et la pulpe hépatique des mêmes fournisseurs A, B, C, D, en proportion déterminée.

2° En raison de l'inégalité d'action des antigènes d'origines diverses qui les composent, les préparations vaccinales employées dans la pratique ne confèrent pas toutes, uniformément, une immunité totale se traduisant par l'aptitude du sujet vacciné à affronter l'infection sans manifester aucun signe morbide ; à la suite de l'inoculation virulente d'épreuve, les sujets qui ont reçu certains vaccins présentent une réaction thermique plus ou moins forte. On conçoit qu'il y ait là, dans le domaine expérimental, un élément d'incertitude, une cause d'erreur.

Au surplus, lors de l'épreuve virulente, peuvent se manifester des variations individuelles de la sensibilité au virus pestique qui contribuent encore à contrarier l'appréciation des résultats.

Il faut donc s'attacher à faire usage d'émulsions vaccinales possédant des propriétés précises, douées d'une activité nette et entière ; à défaut de vaccins susceptibles d'entraîner dans l'organisme l'établissement d'une résistance totale (objectivement) et pour réduire la part d'erreur imputable aux variations individuelles de la sensibilité, il est nécessaire de multiplier les expériences, de se répéter pour se contrôler.

3° Enfin lorsqu'on veut réduire au plus juste le caractère inévitablement approximatif des conclusions que permettent les expériences de cette sorte, il est souvent nécessaire d'utiliser les émulsions vaccinales aux doses liminaires ; il faut alors les titrer, préalablement aux essais comparatifs. Les quantités de vaccin recommandées pour la pratique des vaccinations sont presque toujours très supérieures aux doses liminaires ; dans la quantité de vaccin que l'on emploie il y a souvent deux, trois, quatre doses liminaires ; on conçoit que dans ces conditions la vaccination puisse engendrer l'immunité même lorsque la matière tissulaire qui entre dans la composition du vaccin est faite pour une part importante

d'une substance dépourvue d'activité ; cette considération, d'importance primordiale paraît être souvent négligée par les expérimentateurs.

Première expérience

On prélève sur un malade sacrifié, les ganglions, les thyroïdes, les poumons, la rate et le foie. De ces organes, moins le foie, on fait une seule pulpe qu'on divise en 2 parties, l'une sera employée à la préparation d'une première émulsion vaccinale (émulsion I) ; à l'autre on ajoute une quantité égale de pulpe hépatique et l'on prépare avec l'ensemble une deuxième émulsion vaccinale (émulsion II) ; enfin avec le tissu hépatique seul on prépare une troisième émulsion (émulsion III).

Ces trois préparations sont uniformément composées de la manière suivante :

Pulpe	1	partie
Eau physiologique	1,5	»
Formol	8	pour 1000

Cinq jours après on effectue des vaccinations comparatives ; les sujets — veaux de 100 à 120 kg. — seront éprouvés 1 mois après la vaccination ; chacun d'eux recevra à cet effet 1 cm^3 de sang virulent. Le tableau suivant résume les opérations et leurs conséquences.

N° du sujet	Nature et quantité du vaccin	Résultats de l'inoculation virulente
C 967	I 25 cm^3	Aucune réaction.
C 965	I 37	Id.
C 955	II 25 cm^3	Réaction thermique modérée sans plus.
C 769	II 37	Réaction thermique très forte ; réaction clinique modérée
C 770	III 25 cm^3	Evolution pestique ordinaire.
C 644	III 37	Id.

En résumé la préparation qui ne contenait pas de foie (I) s'est montrée entièrement active ; la préparation qui ne contenait que du foie (III) entièrement inactive ; la préparation mixte (II) partiellement active.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

On a fait usage ici de deux préparations, l'une qui contenait des pulpes ganglionnaires, spléniques et pulmonaires mêlées (émulsion I) l'autre qui contenait moitié des mêmes pulpes et moitié de pulpe hépatique (émulsion II). Voici la composition définitive de ces deux préparations :

Pulpe	1 partie
Glycérine	1 »
Eau physiologique	3 »
Toluène	10 pour 100

4 mois 1/2 plus tard on procède aux vaccinations comparatives ; on emploie pour cela des veaux de 120 kg. ; l'épreuve est effectuée 3 semaines après (2 cm³ de sang virulent).

N° du sujet	Nature et quantité du vaccin	Résultats de l'inoculation virulente
AEE	I 50 cm³	Une simple indication thermique le 6e jour.
AFD	I 60	Une simple indication thermique le 5e jour.
AFF	II 60 cm³	Peste bovine d'intensité moyenne avec ulcérations buccales.
AFG	II 70	Réaction thermique d'une semaine sans plus.
AFB	II 90	Peste bovine avec ulcérations buccales mais qui avorte.

Ici donc les sujets qui avaient reçu du vaccin ne contenant pas de pulpe hépatique n'ont présenté à la suite de l'inoculation virulente qu'une réaction thermique de 24 h. ; les autres qui avaient reçu des quantités plus considérables du vaccin contenant 50 o/o de pulpe hépatique ont réagi nettement, deux d'entre eux présentant des signes caractérisés de peste bovine.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

On prépare une première émulsion vaccinale (émulsion I) contenant : ganglions, thymus, thyroïdes, amygdales, rate, poumon et une autre émulsion (émulsion II) renfermant les mêmes tissus et un poids égal de pulpe hépatique. Ces préparations sont ainsi composées l'une et l'autre :

Pulpe	1	partie
Eau physiologique	2	»
Glycérine	0,20	»
Toluène	10	pour 100

On commence par titrer la première émulsion, puis on effectue les vaccinations comparatives; le vaccin a alors 4 mois 1/2. 12 jours après la vaccination on procède aux inoculations d'épreuve (2 cm³ de sang virulent).

N° du sujet	Nature et quantité du vaccin	Résultats de l'inoculation virulente
AMA	I 0 g. 50	Pas de réaction.
ALV	II —	Peste bovine caractérisée.
ALZ	I 1 g.	Pas de réaction.
ALY	I —	Réaction thermique sans plus.
ALT	II —	Peste bovine caractérisée.
ALX	I 2 g.	Pas de réaction
ALU	I —	Réaction thermique brève.
ALS	II —	Peste bovine caractérisée.
ALR	II —	Id.

Ainsi la première préparation qui ne contenait pas de pulpe hépatique s'est révélée très active même à la dose de 0 g. 50 ; il faut noter cependant que l'épreuve virulente a été suivie, chez deux des veaux vaccinés avec cette préparation, de manifestations thermiques traduisant des variations individuelles de réceptivité.

La deuxième émulsion, celle qui était composée pour moitié de pulpe hépatique, est restée uniformément inactive même à la dose de 2 g., les variations individuelles s'effaçant devant l'insuffisance du vaccin.

Quatrième expérience

On prépare deux émulsions vaccinales, l'une avec la pulpe splénique (émulsion I), l'autre avec la pulpe hépatique (émulsion II) de 4 veaux. Ces émulsions sont, l'une et l'autre, composées de la façon suivante :

Pulpe	1	partie
Eau physiologique	2,55	»
Glycérine	0,55	»
Toluène	6	pour 100

7 semaines après la préparation on vaccine séparément 2 séries de veaux avec chacune de ces émulsions ; 3 semaines plus tard enfin on inocule à chaque sujet 2 cm³ de sang virulent.

N° du sujet	Nature et quantité du vaccin	Résultats de l'inoculation virulente
3120	I 8 cm³	Cliniquement rien ; clocher thermique le 5e jour.
3121	I 8	Rien.
3122	I 12	Rien.
3123	I 12	Palier thermique à 39°5 pendant une semaine.
3124	I 16	Rien.
3125	I 16	Rien.
3132	II 15 cm³	Maladie de gravité moyenne.
3133	II 15	Réaction thermique modérée ; catarrhe ; entérite hémorragique.
3134	II 30	Maladie assez grave.
3135	II 30	Id.
3136	II 45	Réaction mortelle en onze jours.
3137	II 45	Peste bovine grave.

Ainsi la préparation à base de pulpe splénique a vacciné, très fortement ou complètement, tous les sujets ; en particulier, des deux veaux qui ont reçu la dose la plus faible, 8 cm³, l'un a résisté sans trouble, l'autre n'a présenté qu'une réaction thermique en clocher, le 5e jour.

Au contraire les 6 veaux qui ont été vaccinés avec l'émulsion hépatique ont réagi cliniquement à l'inoculation d'épreuve ; l'un est mort, un autre a contracté une peste grave, les 4 autres ont fait une maladie de gravité moyenne.

CONCLUSION

De l'ensemble de ces expériences il ressort que le tissu hépatique est pratiquement dépourvu d'activité dans les préparations où il est mélangé à d'autres parenchymes comme dans celles où il entre seul.

Nous avons établi ailleurs que, parmi les parenchymes qui peuvent être employés utilement à la préparation du vaccin antipestique, la substance ganglionnaire est deux fois plus active que la pulpe splénique et quatre fois plus que le tissu pulmonaire (1). Des

(1) H. JACOTOT et M. COLSON, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1934, p. 7.

observations 3 et 4 rapportées ici, nous pouvons déduire que si la pulpe hépatique n'est pas entièrement inactive, son pouvoir vaccinant est plus de dix fois inférieur à celui de la pulpe splénique.

Enfin l'examen approfondi des résultats donnés par les présentes expériences conduit à penser que, lorsqu'on la mélange à des pulpes actives, la pulpe hépatique est susceptible et de contrarier leur action et de nuire à leur conservation.

Institut Pasteur de Nhatrang (Indochine).

Résultats d'une mission effectuée en A. O. F. pour l'organisation de la vaccination contre la fièvre jaune,

Par J. Laigret.

(Résumé d'un exposé fait à la séance du 10 octobre 1934).

Au mois de mai dernier, j'ai été chargé, par le ministère des colonies, de me rendre en A. O. F. pour y appliquer la méthode de vaccination antiamarile qui fait, depuis 1931, l'objet des recherches de l'Institut Pasteur de Tunis. La Société de Pathologie Exotique a été tenue au courant de ces recherches. Il me suffira de les rappeler brièvement.

Le virus de la fièvre jaune fut isolé, pour la première fois, par A. Stokes, à Lagos, en 1927; quelques semaines plus tard, à Dakar, par Sellards, Mathis et moi-même. C'est avec la souche de Dakar, connue sous le nom de « souche française », qu'ont été faites les expériences, qui ont conduit à la vaccination.

La souris blanche, inoculée par les voies ordinaires (voie sous-cutanée ou péritonéale) n'est pas sensible au virus. Lorsque celui-ci lui est inoculé dans le cerveau, la souris, après six jours d'incubation, présente des signes d'encéphalite, avec paralysie, et meurt. Cette encéphalite amarilique de la souris a été vue pour la première fois par Max Theiler.

Après un certain nombre de passages par souris, le virus s'est trouvé muté. Il n'est plus pathogène pour les singes, dans les conditions ordinaires d'inoculation, mais il les immunise contre la fièvre jaune, à la faveur d'une infection inapparente. Sellards eût l'idée que ce virus muté pourrait vacciner l'homme.

De fait, les premières vaccinations humaines, pratiquées à Tunis, montrèrent que l'inoculation à l'homme du virus de la souris est suivie d'immunité, facile à mettre en évidence par l'épreuve de la

séro-protection et d'une durée au moins égale à deux ans. Il est probable que cette immunité nous apparaîtra plus longue encore lorsque nous aurons un plus grand recul pour la juger.

Toutefois, on avait constaté dans quelques cas (trois cas) après la vaccination, des troubles suffisamment sévères pour obliger à modifier la méthode initiale. Il parut nécessaire d'atténuer la virulence des cerveaux des souris. Cette atténuation s'obtient sous l'action du vieillissement : les cerveaux exposés à la température ordinaire du laboratoire, pendant 4 jours, 2 jours ou 1 jour, sont amenés à trois degrés différents d'activité que l'on contrôle ensuite par un titrage.

En résumé, notre méthode de vaccination utilise un virus amaril vivant, muté par passages intracérébraux chez la souris, soumis à l'action du vieillissement et titré.

Sous forme de matière cérébrale broyée en glycérine, le vaccin se conserve bien au frigorifique, mais n'est pas transportable. En A. O. F., j'ai utilisé exclusivement des vaccins desséchés, renfermés dans des ampoules vidées d'air. Un tel conditionnement permet une conservation de plusieurs mois à basse température, de trois semaines à la température ordinaire.

Les trois vaccins correspondant aux trois échelons de virulence, déterminés par le vieillissement des cerveaux, sont inoculés à l'homme à intervalles de 20 jours. On a fait, à la méthode, le reproche de nécessiter ainsi trois inoculations successives. On l'avait affirmée, de par cela même, inapplicable. L'application en grand, en A. O. F., a montré que cette critique était sans fondement. D'autres vaccinations, d'ailleurs, celles par les anatoxines en particulier, s'effectuent dans les mêmes conditions et au même rythme. Au surplus, il m'était possible, avec le contrôle du titrage, de régler l'activité du vaccin d'une manière telle que la vaccination puisse être opérée en un temps. Mais j'ai estimé que des inoculations répétées et graduées donnent une garantie plus grande d'innocuité et d'efficacité. L'expérience l'a vérifiée. La vaccination en trois temps ne comporte donc aucun inconvénient pratique et représente, par rapport aux autres méthodes, un avantage réel qui doit la faire maintenir.

Les premières vaccinations ont été faites en A. O. F. au début du mois de juin sous la direction de M. le Médecin Inspecteur Général L'Herminier. On a vacciné d'abord le personnel médical de Dakar, puis les volontaires européens de cette ville. La vaccination a été étendue, immédiatement après, à un foyer endémique de fièvre jaune du Sénégal : le Sine-Saloum. Ce fut ensuite le tour de la Côte d'Ivoire et du Niger, où venaient de se produire des cas de la maladie. Rapidement les colonies de la Guinée, du Soudan et du

Dahomey furent admises à bénéficier de la vaccination, de telle sorte que celle-ci, en moins de trois mois, a été appliquée dans tous les pays français de l'Ouest africain. Le total des inoculations pratiquées au 25 août, dépassait le nombre de 3.000. Un centre de préparation du vaccin a été créé à l'Institut Pasteur de Dakar, en collaboration avec le Docteur Mathis et le Docteur Durieux. La méthode est adoptée officiellement en A. O. F.

On a observé assez souvent, chez les vaccinés, une réaction fébrile. Celle-ci se manifeste sous la forme d'un accès de fièvre, avec céphalée et rachialgie, qui survient généralement après le 1er vaccin, plus rarement après le 2e ou le 3e. La réaction est toujours unique, c'est-à-dire ne se produit qu'après une seule des trois inoculations. Elle a lieu le sixième ou le septième jour qui suit l'inoculation déchaînante, jamais plus tôt. Sa durée est de 12 à 30 h. Sa fréquence est variable : à peu près constante chez les sujets fatigués et surmenés, elle est exceptionnelle chez les individus vaccinés en bon état de santé. Dans l'ensemble, 30 à 45 o/o des personnes traitées en A. O. F. ont présenté la réaction fébrile du sixième jour. Les autres, par conséquent la majorité, n'ont pas eu à interrompre, un seul instant, leurs occupations.

Deux fois, sur plus de 3.000 inoculations, on a vu se produire des accidents nerveux. Il s'est agi, dans un cas, d'un syndrome méningé avec Kernig ; dans l'autre cas, d'une myélite. Bien que ni le sang, ni le liquide céphalo-rachidien ne se soient montrés virulents (ni pour les souris, ni pour les macaques), il est logique de penser que le virus était en cause. Les deux vaccinés ont guéri très rapidement et sans séquelle.

La large expérience pratiquée en A. O. F. démontre donc l'innocuité de la méthode. Il ne reste plus qu'à organiser la vaccination en France, pour que les coloniaux puissent en bénéficier avant leur embarquement. Cette pratique comportera un double avantage : les personnes seront vaccinées dans les conditions de santé les plus favorables et elles auront acquis l'immunité avant leur arrivée dans les zones d'endémicité. Même pour celles qui ne pourront pas achever leur vaccination en France et qui la feront compléter à Dakar, le projet est excellent.

Son exécution a été demandée par M. le Gouverneur Général Brévié qui propose qu'un centre de préparation du vaccin, suivant la méthode de l'Institut Pasteur de Tunis, soit créé à Paris. Le directeur de l'Institut Pasteur, M. Louis Martin, a accepté le principe de ce projet mais, pour un certain temps encore, c'est l'Institut Pasteur de Tunis qui continuera à préparer le vaccin et qui l'expédiera à Paris, où les vaccinations seront faites, gratuitement, à la consultation de l'hôpital Pasteur, par le Docteur René Martin.

D'autre part, j'expédierai du vaccin aux médecins qui m'en demanderont, pour les besoins de leur clientèle coloniale. Par conséquent, dès maintenant, ceux d'entre vous qui seront sollicités par des volontaires, pourront ou bien les vacciner eux-mêmes avec du vaccin que je leur enverrai, ou bien les adresser à l'hôpital Pasteur.

Dans ce dernier cas, je les prierai de bien spécifier que la méthode à employer est celle de l'Institut Pasteur de Tunis, c'est-à-dire celle qui est appliquée en A. O. F. Il existe, en effet, une autre méthode de vaccination : celle qui a été étudiée aux Etats-Unis par SAWYER et ses collaborateurs, puis en Angleterre par HINDLE. FINDLAY lui a fait subir quelques modifications de détail. DE BEAUREPAIRE ARAGAO, PETTIT et STEFANOPOULO ont agi de même. Ces deux derniers ont préconisé l'emploi de la méthode américaine en France et c'est pourquoi M. Louis MARTIN a décidé que l'hôpital Pasteur l'appliquerait concurremment avec la nôtre.

Vous savez que la méthode appliquée en A. O. F. est une méthode de vaccination directe, utilisant le virus seul. L'autre est une séro-vaccination. Elle utilise le virus fraîchement récolté, ni vieilli, ni titré. A cause du sérum qu'elle ajoute au virus, elle ne permet pas le renouvellement des inoculations. Elle nécessite la désensibilisation des sujets qui ont reçu des traitements sérothérapiques antérieurs. D'ailleurs, d'une manière générale, on tend de plus en plus à abandonner les séro-vaccins.

Par conséquent je pense que vous estimerez avec moi que la vaccination des coloniaux en France, complément logique de l'œuvre ouest-africaine, doit s'inspirer exclusivement de celle-ci. Vous avez vu que notre méthode, appliquée sur place et sur un nombre considérable de sujets, a donné toutes les satisfactions qu'on pouvait en attendre. Il est logique d'en faire bénéficier les coloniaux avant leur départ. L'Institut Pasteur de Tunis est, dès maintenant, en mesure de satisfaire à toutes les demandes de vaccin que vous lui adresserez.

Inoculation du virus de la fièvre jaune au Porc,

Par G. STEFANOPOULO, P. MOLLARET et E. DESNOS.

Depuis la découverte de la sensibilité du *Macacus rhesus* au virus amaril par STOKES, BAUER et HUDSON (1928) (1) le nombre des animaux réceptifs s'est accru. Aux espèces énumérées dans les publications récentes de HINDLE (1933) (2) et de FINDLAY (1934) (3),

il faut ajouter le hérisson, ainsi que vient de le démontrer Findlay (1934) (4), fait dernièrement confirmé à l'Institut Pasteur par Stefanopoulo, Recio et Wassermann (5).

Le Dr Desnos a observé en A. O. F. un cas mortel de fièvre jaune chez un noir, gardien d'une porcherie, dans laquelle plusieurs animaux étaient atteints, à la même époque, d'une infection à mortalité assez élevée et dont les principaux symptômes étaient : ictère et hémorragies. D'autre part au cours de la même période, des cas d'infection ictérogène furent décelés dans la population indigène du même village, ainsi que dans celle d'une localité voisine (Dr Krementzoff). Les symptômes présentés par les porcs ne pouvaient permettre que des hypothèses sur la nature de la maladie en cause. Nous avons été ainsi conduits à rechercher comment se comportait le virus amaril dans l'organisme du porc.

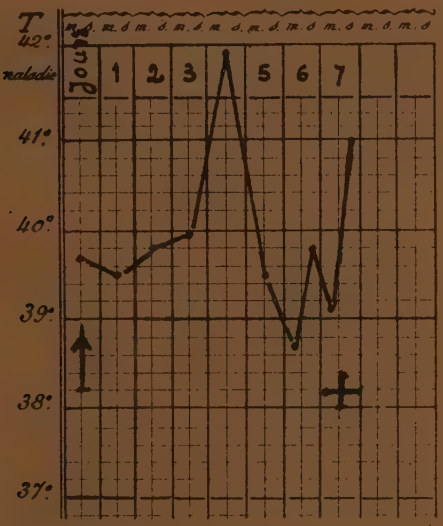


Diagramme de température.

Observation I. — Le porc n° 1, ♀, 12 kg., est inoculé le 14 juin 1934, par voie intra-cérébrale, avec une émulsion virulente de cerveau de souris (souche F, 224e passage).

Aucune réaction jusqu'au 4e jour, où l'animal fait une forte poussée fébrile (voir diagramme) qui dure environ 36 heures. Au 5e jour, on observe une paralysie du membre postérieur gauche, qui s'étend, dans la journée, au membre antérieur du même côté. En même temps, apparaît un léger tremblement.

Le 6e jour, la démarche est un peu ébrieuse ; le tremblement est toujours léger, mais plus rapide. Le tonus et les réflexes sont plutôt diminués, surtout à gauche.

Le 7e jour, l'animal reste couché, les pattes tantôt allongées, tantôt repliées (fig. nos 1 et 2). Ses tentatives pour se soulever déclenchent, parfois, un tremblement rapide des quatre membres. Pendant ces essais de déplacement on observe souvent le déroulement d'une patte. Les réflexes tendineux sont exagérés aux membres postérieurs, et polycinétiques. Leur recherche provoque quelquefois un clonus épileptoïde, qui dure environ 1 minute. La sensibilité est conservée. Rien d'anormal du côté de la tête.

Par ponction lombaire, on obtient un liquide clair, eau de roche.

L'examen de ce liquide céphalo-rachidien donne :

Nombre de cellules par millimètre cube	29,6
Albumine	0 g. 60
Réaction de Pandy :	légèrement positive.
Réaction du benjoin colloïdal :	0000012200000000.

Notons que l'inoculation de ce liquide céphalo-rachidien à un lot de six souris a donné un résultat négatif.

L'animal, dans la soirée du 7e jour est très dyspnéique. Il s'affale à terre et meurt dans la soirée.

A l'ouverture du crâne : dure-mère hyperhémiée, pas de collection purulente, ni de foyer hémorragique ; les petits vaisseaux de la surface du cerveau sont dilatés. Rien d'autre, macroscopiquement, du côté du cerveau ni des autres viscères.

L'examen histologique du névraxe montre des lésions de myélo-encéphalite avec réaction méningée (infiltrations périvasculaires surtout à monocytes, dilatation des vaisseaux) (fig. 3, 4 et 5).

Des ensemencements, faits en milieux aérobies et anaérobies avec des fragments de cerveau et de moelle, sont restés négatifs.

Une émulsion des différentes parties du cerveau sert à inoculer six souris et un singe (*Macacus rhesus*, n° 179), qui restent indemnes.

Vingt-quatre jours plus tard, la recherche d'anticorps anti-amarils, dans le sérum du macaque n° 179 a donné un résultat négatif. Ce singe, inoculé ultérieurement avec un virus actif succombe au cinquième jour d'une fièvre jaune typique.

En résumé, sept jours après l'inoculation intracérébrale d'une émulsion de virus « neurotrope » (souche F. 224e passage sur souris), le porc n° 1 meurt après avoir présenté un syndrome anatomoclinique de myélo-encéphalite.

Au moment de la mort, la présence du virus n'a pu être décelée ni dans les fragments de cerveau qui s'étaient montrés stériles ni dans le liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION II. — Le 14 juin 1934, le porc n° 2, ♂, 6 kg., reçoit, par voie sous-cutanée, une émulsion de foie virulente de singe (souche As). Aucune réaction jusqu'au 4e jour, où l'on prélève par ponction cardiaque, du sang qui sert à rechercher la présence du virus par inoculation

Fig. 1.

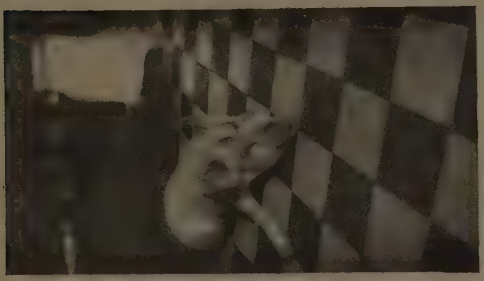


Fig. 2.

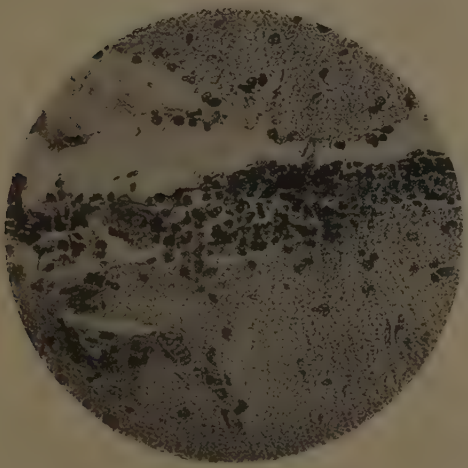


Fig. 3. — Porc I. Méninges cérébelleuses. G. 250 (Photo Michieli).

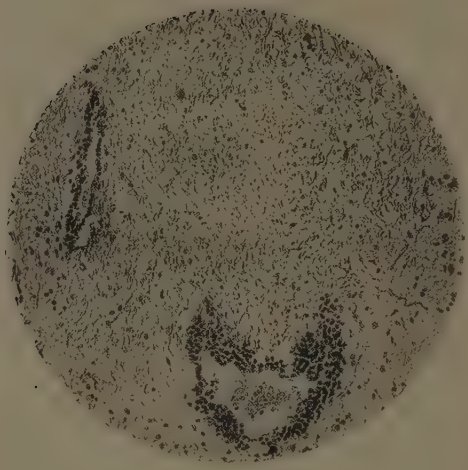


Fig. 4. — Pore I. Protubérance. G. 120 (Photo Michieli).

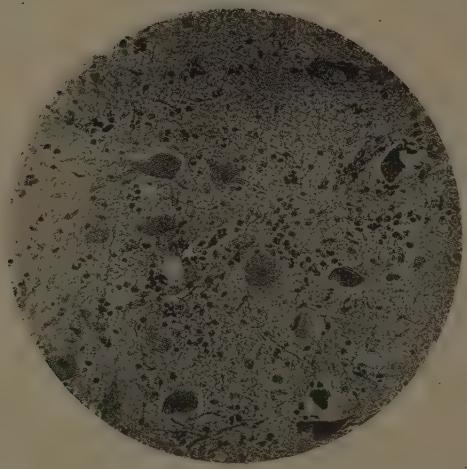


Fig. 5. — Pore I. Protubérance. G. 175 (Photo Michieli).

à un lot de six souris et à un singe (*Macacus rhesus* n° 168). Ces animaux restent indemnes. La recherche des immunisines, chez le *rhesus* 168, faite 27 jours plus tard, reste négative. D'ailleurs, ce singe réinoculé ultérieurement ainsi que les souris avec du virus actif succombent à une fièvre jaune typique dans les délais normaux.

Les 5e, 6e et 7e jours, le porc paraît malade. Sa température reste toujours aux environs de 39°5-39°8.

Le 7e jour, on recherche encore la présence du virus dans le sang, par une nouvelle ponction cardiaque. L'inoculation à la souris se montre, encore une fois négative.

A partir du 8e jour, l'animal est bien portant; son poids augmente peu à peu. Il pèse 10 kg. au 28e jour.

A ce moment, son sang, examiné au point de vue neutralisation du virus pour la souris, donne un résultat faiblement positif.

Nous procédons à une réinoculation intra-cérébrale, avec le virus « neurotrope » (souche F.-230e passage sur souris), que l'animal supporte, sans présenter d'autre symptôme morbide qu'une réaction thermique (40°5) qui dure 24 h.

Le 51e et le 58e jours, il reçoit, par voie sous-cutanée, 2 cm³ d'une émulsion de foie virulent de singe (souche As). Pas de réaction.

Le 78e jour l'animal est saigné; on pratique la réaction de neutralisation du virus qui se montre fortement positive.

Le 93e jour il pèse 15 kg. 600. On procède à un nouvel examen du sang et du liquide céphalo-rachidien qui se montrent fortement neutralisant pour le virus amaril de souris.

En résumé, un porc (n° 2) supporte, sans symptômes apparents, une première inoculation de virus de singe par voie sous-cutanée; le virus n'a pas pu être décelé dans le sang ni au 4e ni au 7e jours après l'inoculation; 28 jours plus tard ce porc subit une 2e inoculation, par voie intracérébrale, de virus amaril de souris. Par la suite, il reçoit encore deux injections sous-cutanées de virus de singe.

L'épreuve de neutralisation du virus, faite avec le sérum, faiblement positive au 28e jour après la première inoculation, se révèle fortement positive le 78e et le 93e jours. A cette dernière date le liquide céphalo-rachidien se montre également fortement protecteur pour la souris.

*
* *

Au total, un premier porc, inoculé par voie intracérébrale avec le virus « neurotrope » est malade au 4e jour, et meurt au 7e après avoir présenté des symptômes d'encéphalo-myélite.

L'examen histologique du cerveau confirme le diagnostic clinique. Le virus n'a pu être retrouvé au moment de la mort, ni dans le névraxe, ni dans le liquide céphalo-rachidien.

Un deuxième porc supporte une inoculation par voie sous-cuta-

née de virus de singe, puis 4 semaines plus tard, une nouvelle inoculation par voie intracérébrale, de virus « murin », et, enfin, deux autres inoculations, avec le virus « simiesque », par voie sous-cutanée. Le test de séro-protection, faiblement positif 28 jours après la première inoculation, devient fortement positif après les inoculations ultérieures. Le liquide céphalo-rachidien possède aussi un pouvoir neutralisant très élevé.

Ces deux observations, insuffisantes pour apprécier le degré de sensibilité du porc au virus amaril, permettent toutefois de noter les faits suivants :

1° Production d'anticorps antiamarils dans le sang et le liquide céphalo-rachidien du porc après inoculation du virus de la fièvre jaune. Ce fait a été déjà signalé pour le sang du Cheval et des singes non réceptifs par PETTIT et STEFANOPOULO (1928) (6) et d'un grand nombre d'animaux à sang chaud par SAWYER et FROBISHER (1930) (7).

2° Constatation d'une myéloencéphalite avec mort de l'animal au 7e jour après inoculation intracérébrale du virus neurotrope de souris. La spécificité de cette affection n'a pas pu être démontrée. Peut-être indique-t-elle que le porc présente une certaine sensibilité vis-à-vis du virus amaril (1).

Institut Pasteur, Service du Prof. A. Pettit.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. STOKES, J. H. BAUER et N. P. HUDSON. — The transmission of yellow Fever to Macacus Rhesus. *The Journal of the American Medical Association*, XC, 1928, pp. 253-254.
2. EDW. HINDLE. — Yellow fever : some recent advances. *Tropical diseases bulletin*, XXX, 1933, pp. 278-290.
3. G. M. FINDLAY. — The infectivity of neurotropic yellow fever virus for animals. *The Journal of pathology and Bacteriology*, XXXVIII, 1934, pp. 1-6.
4. G. M. FINDLAY et L. P. CLARKE. — The susceptibility of the Hedgehog to yellow fever. I. The viscerotropic virus. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, XXVIII, n° 2, 1934, pp. 193-200.
5. En préparation.
6. A. PETTIT et G. J. STEFANOPOULO. — Le virus de la fièvre jaune. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, C, 1928, pp. 921-930,
7. W. A. SAWYER et M. FROBISHER. — *1er Congrès International de Microbiologie*, Paris, II, 1930, pp. 476-481.

(1) Nous remercions M. BARATTE, Directeur des Fermes de l'Institut Pasteur, à qui nous devons l'obtention de deux animaux et M. le Dr CÉSARI qui nous a rendu le service de les héberger dans l'Annexe de la rue d'Alleray pendant la durée des expériences.

Mukupa : Rage canine congolaise? (Lomani-Kasai),

Par G. Bouvier.

La maladie « Mukupa » (Tshiluba) ou « Mazimu » (Kiswaili) est une maladie propre du chien, qui est fort bien connue de l'indigène.

De petites épizooties sont souvent signalées mais, d'ordinaire, s'éteignent assez rapidement.

Ainsi la maladie a été signalée dans la région de Luluabourg (Kasai) en 1914, en 1916 et en 1929/30.

La maladie présente tous les symptômes extérieurs de la rage canine, elle s'étend relativement peu et est souvent de courte durée. Le nombre de personnes mordues est très faible et je ne connais pas de cas mortels signalés.

Le Mukupa donnerait rarement un stade agressif et évoluerait le plus souvent vers la paralysie.

D'autre part, bien qu'il soit difficile de contrôler l'état sanitaire des chiens indigènes, la maladie ne peut pas s'étendre, car le Noir élimine rapidement son chien malade et abat vite un chien errant qui montre une tendance à mordre volailles et petit bétail.

L'indigène abat d'autant plus facilement un chien que celui-ci a été élevé en partie pour la chasse, mais plus spécialement comme bête de boucherie.

Observation I. — *Chienne n° 102 « Diane ».*

Le 1er août 1933, M. L... nous montre sa chienne Diane, sans race, 9 ans, malade depuis le 28 juillet. Le propriétaire a remarqué de l'inappétance, un amaigrissement rapide, de la tristesse.

A l'examen, une trace de morsure se voit à la face interne de la lèvre supérieure. La blessure est sanglante, bien qu'ancienne. Le regard est fixe. La nuit le chien crie « à la lune » et aboie souvent sans cause apparente.

Diane cherche à mordre les poules, poursuit un chien, ronge son attache et mord le bois. Elle a ainsi attaqué une chaise de rotin qui a été retrouvée pleine de sang.

Pas de salivation. Le chien obéit encore à son maître.

Le chien est isolé et mis en observation dès le 1er août. Appétit presque nul; le chien n'accepte qu'un peu de lait, boit de l'eau avidement. La démarche devient vite vacillante : faiblesse du train arrière surtout.

Le 2 août, l'état reste stationnaire. Diane a complètement déchiré sa paillasse. Elle cherche à fuir, elle attaque le grillage des fenêtres. Elle mord et brise le récipient où se trouve son eau.

Le 3 août, les signes de faiblesse s'accentuent. Le chien reste couché. Regard fixe. Diane se jette sur tout ce qui lui est présenté et mord furieusement. Elle ne répond plus à son nom.

Le 4 août, la paralysie est complète et le chien meurt dans la matinée. L'autopsie est faite immédiatement et un lapin reçoit sous la dure-mère, une émulsion du bulbe.

Lapin n° 3 : Le lapin inoculé le 4 août ne présente aucun symptôme jusqu'au 21 août. Le 21, le lapin refuse toute nourriture. Le 22, la station debout est vacillante, puis l'animal se paralyse et reste couché sans mouvement jusqu'à la mort qui survient le 23 août dans la matinée, soit le 20e jour.

Le cerveau est prélevé immédiatement après la mort et mis en glycérine stérile. Un deuxième passage échoue sur le lapin n° 113 et sur les cobayes 30 et 114.

OBSERVATION II. — *Chienne Zinneke.*

Né en Afrique, race fox-terrier, provenance Kasai, âge 6 ans, la mère nous est renseignée morte de la même façon.

Le chien change brusquement de caractère : il cherche à fuir. Tristesse, inappétance, regard fixe. « Zinneke » poursuit les volailles et les chiens des environs.

La chienne est envoyée de Kambaye au Laboratoire, le 13 août 1933. Elle meurt en cours de route et l'autopsie ne peut être faite que le lendemain, au matin. Aussi le cerveau est-il déjà putréfié : les frottis de cerveau montrent de nombreux bacilles de putréfaction.

Le passage direct n'est pas possible et le cerveau entier est mis en glycérine, à la glacière. Les inoculations ne sont faites que le 10e jour.

Provenance	En glycérine	Passage à	Paralysie	Mort le	Corp. de Negri
Zinneke	10 j.	Cob. 115	Accident	19e j.	0
	10 j.	Cob. 116		47e j.	
Cob. 116	—	Cob. 162		19e j.	
	—	Cob. 163		34e j.	
Cob. 162	—	Cob. 182	Rage furieuse le 7e j.	8e j.	0
	—	Cob. 184		10e j.	
Cob. 182	—	Cob. 199	Inappét. le 7e j. Paral. le 8e j.	9e j.	
	—	Cob. 200		10e j.	

OBSERVATION III. — *Chien n° 119.*

Chien indigène mâle, jaune et blanc, capturé au village indigène de Luputa, le 28 août 1933. Le chien est suspect de rage, ayant mordu plusieurs autres chiens. Début de paralysie. Ataxie locomotrice. Regard fixe, hagard.

La respiration est rapide, irrégulière.

Mort accidentelle le 9 août, le chien s'étant fait tuer par un autre chien, atteint de rage furieuse subite (n° 120).

Un cobaye, inoculé avec une émulsion de bulbe, meurt après 79 jours. Pas d'autres passages effectués.

Observation IV. — *Chien n° 120.*

Chien indigène, mâle, noir, capturé au village de Luputa alors qu'il cherchait à mordre tout ce qui l'approchait. Regard fixe, hagard.

Le 29 août, le chien présente une rage furieuse. Ayant pu se libérer de ses attaches, il se lance sur un autre chien (n° 119) et le tue, puis lui ronge toute la face, mettant la cervelle à nu. Le 30 au soir, paralysie du train postérieur. Le chien cherche pourtant à mordre mais a des difficultés à se déplacer.

Le 1er septembre, paralysie complète. Le chien meurt vers 12 h.

L'autopsie est faite immédiatement et le bulbe est prélevé pour le passage sur cobayes (Voir tableau).

Un chien indigène noir (n° 132), ne présentant aucun signe de maladie, reçoit par voie intracérébrale, une émulsion du bulbe du chien n° 120, bulbe conservé quatre jours en glycérine, à la glacière (5 septembre 1933).

Aucun symptôme jusqu'au 28 septembre. Le 29, le chien ne mange pas. Pas ou peu de paralysie. Le 30 au matin, le chien est trouvé mort, après un accès probable de rage furieuse : autophagie.

Les passages sur cobayes nos 151, 152 et 153 ne donnent aucun résultat.

Le passage direct sur les cobayes, en partant du bulbe frais du chien n° 120, donne, après le 3e passage déjà, une maladie à virulence paraissant stable, entraînant la mort du 8e au 15e jour. Nous appellerons cette souche « Mukupa » et c'est elle que nous utiliserons pour les essais et recherches.

Les passages courants et l'entretien de la souche se font sur cobayes, ces animaux étant faciles à se procurer.

Virulence de « Mukupa ».

En partant du bulbe de chien mort de « Mukupa » et en faisant des inoculations intracérébrales, soit au lapin, soit au cobaye, la mort est survenue après 20 jours dans deux cas, après 30 jours dans un cas et après 47 jours, le cerveau ayant été conservé 10 jours en glycérine, à la glacière avant l'inoculation.

Dans l'observation III, le cobaye est mort après 79 jours seulement et, la cause de la mort n'a pu être établie avec certitude.

Bien que les observations soient peu nombreuses, le virus semble plus faible que le virus moyen normal marocain et de Brazzaville qui tuent le lapin en 14 jours environ.

Passages.

Nous avons obtenu 10 passages, puis la souche a été perdue malgré les nombreux essais de passages sur lapins et cobayes.

Inoculations.

L'inoculation du virus se fait chez le lapin sous la dure-mère; chez le cobaye, dans les muscles de la nuque ou, sous la dure-mère.

La période d'incubation est chez le cobaye de 8 à 10 jours; chez le lapin de 10 à 15 jours.

Symptômes :

Cobayes. — La maladie éclate le plus souvent brusquement : le cobaye refuse sa nourriture et meurt dans les 2 à 3 h. Plus rarement les symp-

tômes de rage furieuse apparaissent, et sont alors rapidement suivis d'une période paralytique plus ou moins courte.

Par passages répétés, la maladie prend une allure moins brusque. La paralysie est plus fréquente.

LAPINS. — Les symptômes sont ceux de la rage des rues : inappétence puis paralysie progressive débutant aux membres postérieurs, pour arriver à l'immobilité complète après 12 à 24 h. La mort survient de 1 à 3 jours après l'apparition des premiers symptômes.

N°	Provenance	Conservation en glycérine	Inoculation à	Paralysie	Mort le	Corp. Negri	Observations
1.	Chien 120	—	Cob. n° 99	—	—		
		—	Cob. n° 100	—	—		
		—	Cob. n° 110	20e j.	20e j.		
		4 j.	Chien 132	24e j.	25e j.		Passage sur cobaye négatif.
2.	Cob. n° 110	—	Cob. n° 140	—	17e j.	o	Inject. intracranienne.
			Cob. n° 141	9e j.	9e j.		Mort en 3 h. conjonctivite purulente.
			Cob. n° 142	15e j.	16e j.	o	Passage impossible.
3.	Cob n° 141	—	Cob. n° 149	8e j.	8e j.	o	
			Cob. n° 150		4e j.		Mort accidentelle.
4.	Cob, n° 149	—	Cob. n° 160	—	8e j.	o	Inoculation intracranienne.
			Cob. n° 161	—	10e j.	o	
5.	Cob. n° 160	—	Cob. n° 164	—	8e j.	o	Inoculation intracranienne.
			Cob. n° 165	—	8e j.	o	
6.	Cob. n° 164	—	Cob. n° 169	—	7e j.	o	Id.
7.	Cob. n° 169	—	Cob. n° 183	—	17e j.		
			Cob. n° 187	12e j.	14e j.		Intracérébrale.
8.	Lap. n° 187	—	Lap. n° 205	13e j.	17e j.	o	
		—	Cob. n° 201	7e j.	8e j.		Inoculation intracranienne.
9.	Cob. n° 201	—	Cob. n° 218	—	10e j.		
			Cob. n° 219	9e j.	9e j.		
10.	Coc. n° 219	—	Cob. n° 228	—	26e j.		

Provenance	Inoculé à	Paralysie	Mort
—	—	—	—
Cobaye 169	Lapin 187	12e jour	14e jour
Lapin 167	Lapin 205	13e jour	17e jour
Lapin 205	Lapin 234	15e jour	16e jour

Corpuscules de Négri.

Les cornes d'Ammon fixées à l'acétone et colorées par la méthode de Mann, n'ont jamais montré de corpuscules de Negri, ni chez le cobaye, ni chez le lapin.

Les chiens que nous avons pu examiner ne montraient pas de corpuscules de Négri.

Origines de la maladie :

Avons-nous à faire à une rage importée d'Europe ou à une souche africaine ?

Dans la région de Luputa, aucun chien n'a été importé depuis de nombreuses années, et les chiens reconnus malades au début de l'épizootie, sont indigènes, ou nés sur place de parents en Afrique depuis longtemps.

Bibliographie

A. Besson. — *Technique microbienne et sérothérapique*, 1931.
Blondin, R. Wilbert et M. Delorme. — Contribution à l'étude la rage en A. O. F. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 11 mai 1927.
A. Calmette, L. Nègre et A. Boquet. — *Microbiologie et sérologie*, 1926.
Fornara. — *Note sur une Encéphalo-myélopathie épizootique du chien*, Coquilhatville, avril 1931.
A. Leger. — A propos de la rage en A. O. F. *Bulletin de la Société de Path. Exotique*, 9 octobre 1929.
Remlinger et J. Bally. — La rage et le virus rabique au Maroc. *Bulletin de la Société de Path. Exotique*, avril 1932.
Remlinger. — Sur la vaccination antirabique au moyen de moelles glycérinées fraîches (Méthode de Calmette et Remlinger). *Bulletin de la Société de Path. Exotique*, 9 novembre 1927.
Remlinger. — A propos de la rage en A. O. F. *Bulletin de la Société de Path. Exotique*, 12 février 1930.
Remlinger. — L'Oulou-Fato n'est-il qu'une rage atténuée? *Bulletin de la Société de Path. Exotique*, 10 février 1932.
R. Repetto. — *Note sur la constatation de la rage au Congo belge*. Léopoldville, 30 septembre 1931.
A. Sicé et R. Boisseau. — Contribution à l'étude de la rage canine (virus des rues) en A. E. F. *Bulletin de la Société de Path. Exotique*, 9 juillet 1930.
M. Vaucel, R. Boisseau et G. Salaün. — Rage canine en Afrique Equatoriale Française. *Bulletin de Path. Exotique*, 9 mars 1932.

Laboratoire Vétérinaire à Luputa (Congo belge).

Tentative de mutation d'un virus du typhus murin en virus boutonneux, par passage dans l'organisme de *Rhipicephalus sanguineus*,

Par F. Le Chuiton et M. Bourgain.

L'hypothèse qui a guidé ce travail est la suivante la fièvre boutonneuse ne dériverait-elle pas du typhus murin par passage dans l'organisme de *Rhipicephalus sanguineus* ?. Les similitudes clini-

ques, la communauté des anticorps agglutinants vis-à-vis des groupes *Protéus* OX_{19} et OX_2, permettent de supposer une origine commune aux deux virus. La différenciation se serait produite par passage dans l'organisme de la tique, et la mutation survenue aurait donné naissance aux deux maladies. On sait en effet que les épreuves d'immunité croisée distinguent nettement les deux virus.

Nous ne prétendons pas avoir épuisé l'infinie complexité des conditions naturelles, mais nous présentons ces expériences comme un ensemble de faits tendant à faire admettre la dualité des deux maladies.

Des *Rhipicephalus sanguineus* mâles et femelles ont été recueillis sur des chiens de la région bordelaise, région où la fièvre boutonneuse n'existe pas, ni le typhus murin.

D'ailleurs, pour confirmer que dans ce lot de tiques certaines d'entre elles ne recélaient pas le virus de la fièvre boutonneuse, nous avons inoculé dans le péritoine de 3 cobayes mâles le produit de broyage dans 20 cm^3 d'eau physiologique, de 30 rhipicéphales femelles, lavées auparavant. Ces trois cobayes ont présenté le lendemain et le surlendemain de l'injection une température variant de 40° à 40°8, sans vaginalite, mais le 3e jour la fièvre était tombée. Observés par la suite pendant 30 jours ils n'ont présenté ni température ni vaginalite. Eprouvés ultérieurement avec du virus de typhus murin, ces trois cobayes ont nettement réagi par une fièvre et de la vaginalite.

Le 4 juin 1934, nous avons fixé sur la peau d'un cobaye inoculé dans le péritoine avec du virus de typhus murin de Toulon *12 Rhipicephasus sanguineus* femelles et 3 mâles. Ce cobaye faisait de la fièvre à 40°5 depuis la veille, il a présenté de la température, oscillant de 40° à 40°5, jusqu'au 8 juin.

Nous fixions les tiques sur la peau de l'abdomen du cobaye à l'aide d'une petite boite percée de trous sur ses faces latérales, le fond étant remplacé par un verre de montre bien enchassé et fixé. Le tout était maintenu sur la peau de l'animal par du collodion et du cutiplaste.

Nous avons vu les tiques se gorger sur l'animal pendant la période fébrile. Elles ont été détachées le 13 juin. Nous avons alors placé 4 rhipicéphales femelles bien gorgées, chacune dans un petit tube à hémolyse muni d'une languette de papier, et bouché au coton. Ces tubes étaient réunis dans un cylindre de BORREL renfermant du coton humecté d'eau, et placés à l'étuve à 25°. Le 17 juin les pontes ont commencé, le 6 juillet nous avons obtenu des éclosions de larves.

On sait que le virus de la fièvre boutonneuse est héréditaire chez le rhipicéphale; si donc une mutation du virus du typhus murin

s'était produite dans le sens de la boutonneuse, nous devrions retrouver ce dernier chez nos larves.

Le 7 juillet, nous avons broyé une trentaine de ces larves dans 10 cm³ de sérum physiologique, et nous avons inoculé le broyat dans le péritoine de 3 cobayes mâles. Un de ces cobayes est mort le 3e jour; l'un des deux autres présenta le lendemain de l'injection une température de 40°. Ces deux cobayes, observés pendant 20 jours n'ont eu ni température ni vaginalite. L'un deux, inoculé le 28 juillet avec un virus de typhus murin de Casablanca réagit 5 jours après par de la fièvre pendant 3 jours (la température extrême atteinte était de 40°4), et par une vaginalite nette.

Le 9 juillet, nous avons refait ces expériences sur 4 cobayes mâles en leur injectant dans le péritoine le produit de broyage dans 10 cm³ d'eau physiologique d'une soixantaine de ces larves. Nos quatre cobayes ont présenté de la fièvre pendant les 2 jours suivant l'inoculation, avec un gonflement du scrotum apparu le lendemain même de l'injection, mais cette périorchite a décru progressivement, ainsi que la fièvre. Au 3e jour, il n'en restait plus trace. Trois ont pu être observés pendant 19 jours, le quatrième pendant 25 jours. Aucun n'a présenté de fièvre ou de périorchite. Trois d'entre eux, éprouvés le 29 juillet par injection intrapéritonéale d'un virus de typhus murin de Casablanca, ont montré, au 6e jour de la fièvre qui a duré 7 jours pour 2 cobayes, 5 jours pour l'autre (la température maxima obtenue a été de 40°8). La vaginalite fut très nette pour deux de ces animaux en expérience, moins marquée pour le troisième, mais cependant bien perceptible.

Le 8 juillet, nous n'avons aussi fait piquer 2 cobayes mâles par ces larves, à raison d'une quarantaine pour chacun. Les larves se sont gorgées et sont restées sur le cobaye pendant 17 jours. A aucun moment, pendant une observation de 25 jours nous n'avons constaté de température ni de périorchite chez ces animaux. L'un d'eux a présenté une paralysie des pattes postérieures par morsure de tiques.

Le 25 juillet, nous avons repris ces larves gorgées sur les deux cobayes précédents, et parvenues au stade de nymphes. Nous en avons broyé une soixantaine dans 15 cm³ d'eau physiologique. Deux cobayes mâles ont reçu dans le péritoine chacun 5 cm³ du broyat filtré sur double épaisseur de gaze. Les animaux observés pendant 25 jours n'ont présenté ni température ni périorchite.

L'on sait que les différents virus du typhus murin ont, vis-à-vis les uns des autres, des réactions d'immunité. Nous avons gorgé nos rhipicéphales adultes sur un cobaye atteint de typhus murin de Toulon. Les larves, si la transmission du virus avait été possible sans mutation en boutonneuse, auraient donc du, en admettant que

les cobayes inoculés avec elles eussent fait du typhus inapparent, présenter de l'immunité vis-à-vis du typhus de Casablanca. Nous avons cependant tenu à refaire les expériences en utilisant pour cette épreuve de contrôle un virus de Toulon :

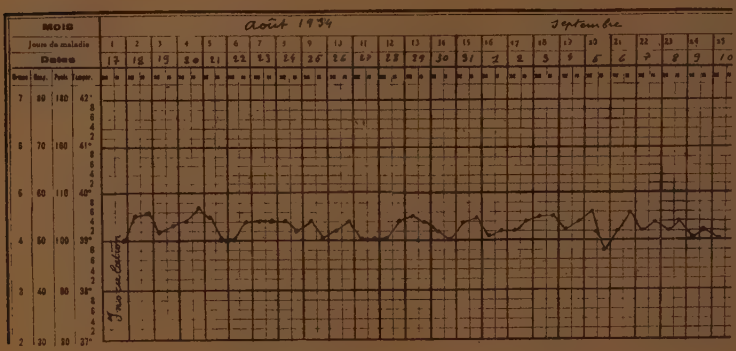


Fig. 1. — Cobaye 2B inoculé par broyat de larves adultes gorgées sur cobaye à typhus murin de Toulon PFx.

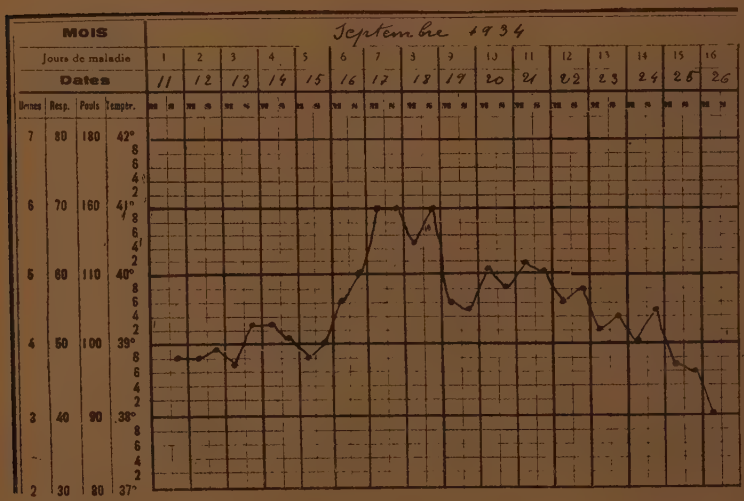


Fig. 2. — Cobaye 2B inoculé avec la souche de typhus murin de Toulon PFx.

Le 17 août, nous avons inoculé dans le péritoine de 2 cobayes mâles le produit de broyage d'une cinquantaine de ces larves dans 10 cm³ d'eau physiologique. Ces animaux, observés pendant 25 jours n'ont présenté ni fièvre ni périorchite. Puis, le 11 septembre, nous avons éprouvé ces cobayes avec du typhus murin de Toulon. Cinq jours après pour l'un, six jours pour l'autre, ces cobayes ont eu de la fièvre avec périorchite très nette : pendant 5 jours pour l'un d'entre eux, avec température montant même à 41° pendant 2 jours, durant 6 jours pour l'autre, avec reprise au 8e jour, température oscillant de 40° à 40°4.

Le 17 août, une trentaine de larves ont été placées sur la peau d'un cobaye mâle ; elles se sont gorgées et sont restées fixées sur la peau du cobaye pendant 10 jours. Celui-ci, observé pendant 25 jours n'a présenté ni fièvre ni périorchite. Le 25 septembre, soit 39 jours après, il a été éprouvé par inoculation intrapéritonéale du virus de typhus murin de Toulon. Au bout de 7 jours, il a présenté de la fièvre qui a duré 5 jours, accompagnée d'une forte vaginalite.

*
* *

Ainsi donc, 8 cobayes mâles ont reçu dans le péritoine des broyats de larves de *Rhipicephalus sanguineus* issues de femelles s'étant gorgées de sang en pleine période fébrile sur un cobaye atteint de typhus murin de Toulon. Ces tiques provenaient de la région bordelaise indemne de boutonneuse et aussi de typhus murin. Ces cobayes n'ont présenté ni fièvre ni périorchite pendant une période d'observation variant de 19 à 25 jours. Six d'entre eux, éprouvés après ces périodes d'observation par un virus de typhus murin (4 avec un virus de Casablanca, 2 avec le virus de Toulon) ont réagi dans les délais classiques par de la fièvre et une vaginalite très apparente.

Deux cobayes mâles ont aussi reçu dans le péritoine le broyat de ces mêmes larves, parvenues au stade nymphal. Observés pendant 20 jours, ils n'ont présenté ni fièvre ni périorchite.

Des larves de même provenance, ont aussi été placées sur la peau de cobayes. Elles ont été maintenues sur ces animaux pendant 17 jours dans une expérience comportant deux cobayes, pendant 10 jours dans le cas d'un autre cobaye mis en expérience. Elles se sont gorgées sur ces animaux qui n'ont présenté ni fièvre ni périorchite pendant une période d'observation de 25 jours. Un des cobayes fut éprouvé par la suite avec du virus de typhus de Toulon, il a réagi à cette inoculation par de la fièvre et de la vaginalite.

Dans les conditions expérimentales où nous sommes placés, nos conclusions sont donc les suivantes :

1° Au cours de nos expériences aucune mutation du typhus murin en virus de la fièvre boutonneuse, par passage dans l'organisme du *Rhipicephalus sanguineus* ne s'est produite.

2° Nous n'avons pu faire passer par *Rhipicephalus sanguineus* (transmission héréditaire) le virus du typhus murin.

Travail du Laboratoire de Bactériologie de l'Ecole de Médecine Navale de Bordeaux et du Laboratoire de Bactériologie de la IIIe Région Maritime.

Au sujet des changements de propriétés biologiques des germes chez divers hôtes vecteurs vicariants,

Par E. BRUMPT.

Les essais expérimentaux effectués, par MM. LE CHUITON et BOURGAIN, dans le but de voir si le passage du virus du typhus exanthématique murin par la tique *Rhipicephalus sanguineus* pouvait le transformer en virus de la fièvre boutonneuse, m'engagent à présenter quelques observations sur l'importante question doctrinale du rôle des hôtes intermédiaires.

Les hôtes intermédiaires normaux ou vicariants, ces derniers appartenant parfois à des groupes zoologiques très éloignés les uns des autres, ne semblent pas modifier les propriétés biologiques des germes qu'ils transmettent. Nous estimons que ces vecteurs rendent aux virus (Trypanosomes, Spirochètes, Plasmodium) modifiés par des passages mécaniques sur vertébrés, la plupart de leurs propriétés, en particulier leur virulence originelle qui, d'ailleurs, peut varier suivant le pays où ils ont été isolés (E. BRUMPT, 1913; SCHILLING et SCHRECK, 1930; LESTER, 1932, etc...).

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le passage d'un virus par divers vecteurs pouvait créer des souches de virulence et de propriétés biologiques tout à fait différentes. Cette idée, basée évidemment sur les variations de la virulence de plusieurs germes après passage par certains Vertébrés, comme PASTEUR et d'autres après lui l'ont démontré, n'est supportée par aucun fait d'observation, ni aucun fait expérimental.

En effet, l'observation nous fait constater, par exemple, que le *Spirochæta duttoni* de Dakar qui, depuis des millénaires, est transmis par l'*Ornithodorus erraticus*, a conservé les mêmes caractères que celui de l'Afrique équatoriale transmis par l'*Ornithodorus moubata* et que, d'autre part, le *Spirochæta hispanica*, également

transmis par l'*Ornithodorus erraticus*, a conservé cependant les caractères qui l'ont fait individualiser, en particulier son pouvoir pathogène pour le cobaye.

D'autre part, les études expérimentales faites avec le virus du typhus exanthématique ayant évolué chez les Puces ont montré à Dyer (1934) que ce virus ne s'est pas transformé en typhus murin et que celui de la fièvre pourprée, transmis artificiellement de pou à pou (Weigl, 1930) pendant cinq mois, conserve les caractères qu'il présente quand un animal contracte cette maladie par l'intermédiaire des tiques. Le *Trypanosoma cruzi* nous donne des exemples encore plus remarquables de la stabilisation de la virulence d'un germe donné chez divers hôtes invertébrés (Triatomes, *Rhodnius*, *Ornithodorus moubata*).

Ces faits expliquent pourquoi nous ne pouvons admettre les hypothèses unicistes de ceux qui considèrent, par exemple, toutes les fièvres exanthématiques comme dues à un virus unique qui se serait transformé par passage sur poux, puces, tiques ou *Trombicula*, et de ceux qui estiment que le *Trypanosoma rhodesiense* a perdu une partie de sa virulence et est devenu le *Trypanosoma gambiense* en changeant de vecteur et en étant transmis par la *Glossina palpalis*.

Ces quelques exemples nous montrent que, dans les conditions actuelles, les hôtes vecteurs vicariants semblent incapables de changer les propriétés d'un virus et de transformer une espèce parasitaire en une autre.

La fièvre exanthématique murine à Istanbul,

Par O. Serefettin.

Le typhus exanthématique, le typhus historique, comme l'appelle Charles Nicolle, a été rencontré et étudié en Turquie pendant la guerre balkanique et la guerre mondiale ; durant ces guerres et au cours des émigrations et des déplacements des populations qui les ont suivis le typhus exanthématique a produit en Turquie de véritables épidémies meurtrières.

Mais jusqu'à présent en dehors de quelques cas de la fièvre boutonneuse = fièvre exanthématique de Marseille, la fièvre exanthématique murine, rencontrée à Toulon par Plazy, Germain et Marçon n'a pas été signalée chez nous. J'ai déjà publié un cas de fièvre exanthématique de Marseille. Et cet été, j'ai eu l'occasion de ren-

contrer deux cas de fièvre murine que je veux vous faire connaître. Ce sont les premiers cas étudiés et déterminés en Turquie.

Après les constatations de la fièvre exanthématique murine dans les navires de guerre français ayant fait escale en Orient, il était tout naturel de penser à l'existence de cette maladie sur le littoral de la mer Noire et de la Méditerranée. Déjà le Dr LÉPINE a démontré son existence à Athènes et au Pirée. Et les deux cas que nous avons observés dernièrement ne laissent aucun doute sur l'existence de la fièvre exanthématique murine à Istanbul.

1er cas. M. S..., 35 ans, rentre le 26 juillet 1934, dans notre service, au 7e jour de sa maladie. Au début il se réveillait le matin avec des maux de tête, des douleurs lombaires et une faiblesse générale. La température, 38° le matin, augmentait vers le soir. Le lendemain il avait des vomissements et il était obligé de garder le lit. Pendant une semaine cet état a duré, la fièvre est continue, 38°-38°5 le matin, le soir 39°5.

Le malade affaibli, montrait un léger état typhique ; le visage rouge, les yeux un peu injectés, température 38°5 le matin, le soir 39°5, pouls 100-110, la langue chargée.

Tout le corps, depuis le cou jusqu'aux plantes des pieds était couvert d'une éruption exanthématique abondante. La grosseur de ces taches variait de celle d'une lentille à celle d'une fève ; leur forme était lenticulaire, mais parfois irrégulière, leur couleur rouge claire ; on les observait non seulement au thorax et à l'abdomen mais aussi sur les paumes des mains et les plantes des pieds, même entre les doigts. Elles ne ressemblaient aucunement aux éruptions du typhus exanthématique, ni à celles de la fièvre boutonneuse. L'escarre d'inoculation manquait. Elles étaient apparues un jour avant son entrée, le 6e jour de la maladie et elles disparurent 3 jours après la réception à l'hôpital.

Poumon normal.

Cœur normal.

Foie normal.

La matité splénique augmentée à la percussion.

Urine normale.

Deux hémocultures à 3 jours d'intervalle négatives.

Vidal et réactions d'agglutination, P. A.-P. B. négatives.

Wassermann et Kahn négatives.

Globules rouges 4.300.000, globules blancs 6.550 ; légère polynucléose.

Weil-Félix X_{19} franchement positive 1/800e.

Inoculation de 2 cm³ de sang dans le péritoine d'un cobaye mâle a produit chez cet animal au 5e jour une orchite typique.

La température descend vers le 20e jour à la normale. Devant ce cas nous ne pouvons pas nous empêcher de penser à une fièvre exanthématique murine.

D'ailleurs les renseignements que nous avons pris sur l'habitation du malade confirmaient cette hypothèse ; c'était une ancienne maison en bois où les rats abondaient.

2e cas. H..., ouvrier au port, 9 jours avant son entrée à l'hôpital, il se réveillait le matin avec une forte courbature, des douleurs à la tête et à

la région lombaire ; le même jour après un fort frisson la température monte ; le lendemain il est obligé de garder le lit, il vomit abondamment. C'est après 9 jours qu'il vient nous consulter. Le malade ne montre pas un état typhique ; il est d'une forte constitution, la langue chargée, température 39°5, pouls 105.

Poumon normal.

Cœur normal.

Matité hépatique normale.

Rate dépasse de 2 travers de doigts les fausses côtes.

Dans les urines : une augmentation prononcée de l'urobiline.

Hémoculture négative.

Vidal négative.

Agglutination P. A. P. B. négatives.

Wassermann, Kahn négatives.

Sédimentation 15 en 2 h.

Globules rouges 4.775.000, globules blancs 5.200, vers le 12e jour de la maladie, lymphocytose 44 o/o.

Agglutination avec X_{19} fortement positive 1/600e, avec X_2 1/100e légère agglutination.

2 cm³ de sang fut injecté au péritoine de deux cobayes mâles, l'un meurt après 5 jours, orchite typique.

La maladie dura 14 jours ; une légère éruption que nous avons observée au 9e jour et quelques taches peu foncées sur les paumes de main n'avaient rien de caractéristique. Le malade n'était pas en état de nous donner des renseignements plus précis sur les exanthèmes qu'il a pu avoir.

Ces deux cas l'un avec des éruptions typiques, l'autre avec quelques taches furtives, mais avec une Weil positive et une réaction orchitique chez les cobayes, nous paraissent être une fièvre exanthématique murine. Nous sommes en train de poursuivre nos études sur les rats de la ville ; pourtant nous avons voulu annoncer à votre très honorable société cette première constatation de typhus exanthématique murine en Turquie.

Hôpital Goureba, Istanbul.

Observations sur une communication de P. Lépine à propos du virus exanthématique d'Athènes,

Par Mme A. Panayotatou.

Dans la communication publiée par notre confrère P. Lépine dans les *Bulletins de la Soc. de Path. Exot.*, tome XXVII, 1934, n° 4, celui-ci critique notre phrase suivante : « *Même après filtration* nos expériences confirment les *résultats de passage* obtenus par Lépine avec le virus d'Athènes ». Cette phrase

concernait le nombre des passages pendant lesquels le virus s'est montré virulent. Ce nombre de passages était de 6-7 à Athènes avec le *virus non filtré* et c'est le même nombre, que nous avons obtenu avec le *filtrat du virus*.

Quant à la non concordance concernant la *filtrabilité du virus* par les bougies *Chamberland* L_3 nous rappelons à M. LÉPINE, que même sur *l'agglutination de Proteus* X_{19} *par le sérum des rats*, jusqu'à hier encore personne n'était d'accord.

Nous avions publié pour la première fois un travail sur la réaction de *Weil-Félix dans le sérum des rats* (*Soc. de Biologie*, séance du 19 oct. 1929, *C. R.*, tome CII, p. 290) et une seconde fois (*Soc. de Biol.*, 29 oct. 1932, *C. R.*, tome CXI, p. 430). Dans ces notes nous remarquions même la différence de *l'intensité* et de *la fréquence d'après l'époque de l'année*. Or, dans sa communication *Le typhus murin est une maladie endémique des rats*, M. LÉPINE (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 10 janvier 1934) constate au mois de mars 10 fois sur 18 rats une *agglutination positive* avec *le Proteus* X_{19}, soit 55,5 o/o des cas et note aussi *la périodicité de l'infection*. Pourtant il ne fait pas mention de nos communications bien précédentes.

Nous n'aurions pas noté cela, si nous ne voulions rappeler à M. LÉPINE, que les théories de la Science changent souvent et que les expériences *ne concordent pas toujours dans les différentes contrées*. La *réaction de Weil-Félix dans le sérum des rats* a été remarquée et publiée pour la première fois par nous il y a quelques années et aujourd'hui elle est confirmée par les expériences de M. LÉPINE à l'Institut Pasteur d'Athènes. Un jour peut-être viendra où M. LÉPINE sera persuadé aussi de notre nouvelle expérience sur la filtrabilité du virus et alors nous le prions de ne pas oublier de nous mentionner à ce moment.

Réponse aux observations de Mme PANAYOTATOU.

Par P. LÉPINE.

Mme PANAYOTATOU me paraît déplacer la question.

Dans la Note qu'elle incrimine j'ai fait remarquer que, quoi qu'elle en pense, ses expériences ne confirment pas les miennes. Ceci parce que :

a) le virus d'Athènes (qui, semblable en cela comme par le reste aux autres virus exanthématiques connus, peut sans filtration subir, non pas 6 à 7 passages, mais des passages en nombre indéfini) ne

traverse pas les bougies L_3, malgré de nombreuses expériences soigneusement répétées, alors que le « virus » de Mme Panayotatou traverse ces bougies avec une extrême facilité ;

b) Mme Panayotatou découvre couramment des « rickettsia » dans des organes où les chercheurs connaissant le typhus, et ils sont nombreux aujourd'hui, n'ont pas coutume d'en trouver ;

c) des protocoles mêmes de Mme Panayotatou, il ressort que les cobayes inoculés avec son virus présentent des symptômes qui diffèrent de ceux que présentent d'ordinaire les cobayes inoculés du typhus murin.

Ce sont là des faits qu'aucune dissertation ne peut modifier.

Il n'était pas question de réaction de Weil-Félix dans le travail auquel répond Mme Panayotatou.

Personne ne conteste à Mme Panayotatou ses travaux sur l'agglutination du *Proteus* X_{19}. Mais je n'avais pas à les citer, pas plus que n'importe quel autre sur le même sujet, dans une autre Note, à laquelle fait allusion Mme Panayotatou, où, à propos d'expériences ayant comporté parmi d'autres développements la recherche de la réaction de Weil-Félix, ma distinguée confrère paraît craindre que je veuille m'attribuer la découverte de la réaction ou l'idée de son application à la sérologie du rat.

Je suis heureux de pouvoir la rassurer pleinement sur ce point.

La gonacrine dans le traitement de la babesiellose ovine et de la nuttaliose,

Par H. Velu et G. Zottner.

A la suite de notre communication sur la chimiothérapie des piroplasmoses nord-africaines (1) de nombreux expérimentateurs ont apporté au sujet de la valeur thérapeutique de la gonacrine de très sérieuses réserves qui nous ont incité à poursuivre notre étude.

Après deux années de nouveaux essais nous croyons possible de maintenir intégralement nos premières conclusions, déformées par quelques auteurs :

Nous écrivions alors, et nous soulignions dans le texte :

« Mieux qu'un long rapport, *les deux tableaux* ci-après *prouvent, sinon la spécificité, du moins la remarquable efficacité de la gonacrine dans la theitériose* » (p. 77).

(1) *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2 janvier 1933, pp. 67-82.

et plus loin :

« *la gonacrine nous paraît être actuellement le médicament de choix à utiliser dans la lutte contre les piprolasmoses nord-africaines, surtout — et pratiquement, il en est toujours ainsi, — lorsque l'examen microscopique immédiat n'est pas possible* » (page 81).

Si cette affirmation n'a pas eu la chance d'être confirmée par les auteurs qui ont étudié la question, elle a du moins reçu la sanction de la pratique.

De nombreux auteurs continuent de préconiser le *trypanbleu* dans la piropblasmose vraie, l'*ichtargan* dans la babesiellose bovine, le *pirobleu* dans la nuttaliose, une médication *symptomatique* dans les autres cas.

Nombreux sont cependant les vétérinaires qui, au Maroc et ailleurs, ont suivi notre conseil et font systématiquement dans tous les cas cliniques de « piroplasmose » une injection de gonacrine avant même de vérifier le diagnostic au microscope.

Les résultats obtenus se sont montrés tels qu'aujourd'hui presque tous les colons marocains qui élèvent du bétail croisé sont munis d'une seringue et d'un stock de gonacrine en solution stable à 5 o/o.

Et l'on conçoit difficilement, qu'en présence de la *polyvalence de la gonacrine* les auteurs continuent de préconiser le trypanbleu, l'ichtargan, le pirobleu.

Nous avons eu l'occasion de vérifier une fois de plus cette polyvalence au cours de l'année 1933, en ce qui concerne :

1° la babésiellose ovine,

2° la nuttaliose.

1° Babésiellose ovine.

Une véritable épizootie de babésiellose ovine a sévi, durant l'été, sur des géniteurs Bouhara de race pure ou croisés à 75 o/o, les uns importés, les autres nés et élevés au Maroc. Comme il s'agissait d'animaux de grande valeur, ils ont été traités et suivis au Laboratoire.

Du 20 juillet au 10 septembre, 9 béliers et une brebis nous ont été successivement présentés. A leur arrivée au Laboratoire ils étaient tous dans un état clinique extrêmement grave : tristes, sans appétit, ne ruminant plus, se tenant difficilement sur leurs jambes ; les muqueuses étaient congestionnées ; trois présentaient de l'hémoglobinurie etune hyperthermie très marquée ; certains béliers qui ont d'ailleurs guéri, ont présenté, avant l'intervention, des températures de 41°6 et 41°8. Dans tous les cas le diagnostic de babésiellose a

été précisé très facilement par l'examen de frottis de sang où le nombre des hématies parasitées était considérable, ce qui est loin d'être la règle.

Le traitement a consisté dans l'injection intraveineuse (3 cm³ de la solution de gonacrine à 5 o/o). En général, l'accès parasitaire a été coupé net ; la température est redescendue très vite à la normale ; les Babesiella ont disparu du sang dans les 24 h. Les animaux se sont alors remis à manger ; en quelques jours ils ont pu rejoindre le troupeau. Dans 7 cas la guérison a été ainsi obtenue avec une seule injection ; dans 2 cas une nouvelle poussée thermique avec réapparition de quelques parasites s'est produite 2 ou 3 jours après la première injection.

Une nouvelle injection de 15 cg. a permis d'obtenir la guérison définitive. Seule, la brebis, apportée trop tardivement au laboratoire et traitée *in extremis* est morte une heure après l'injection de gonacrine ; cet insuccès ne saurait être imputé à la méthode ; il prouve à nouveau que dans les piroplasmoses à évolution suraiguë le traitement doit toujours être hâtif.

Plusieurs autres béliers ont été atteints. Pour des raisons diverses ils n'ont pu être apportés au laboratoire ; ils ont tous succombé. Par contre tous les animaux traités, remis au troupeau, sont actuellement en parfait état de santé.

2° Nuttaliose.

Moins heureux en ce qui concerne la nuttaliose équine nous n'avons pu suivre que deux cas ; mais ils sont tellement caractéristiques que leur valeur probante reste entière.

1° *Othello* pur sang arabe du dépôt de Remonte de Témara tombe malade le 30 juin : il est triste, ne mange pas ; les muqueuses sont jaune safran, parsemées de pétéchies noirâtres, violacées ; la température est de 40°6. Des frottis de sang montrent de nombreuses hématies parasitées renfermant 1, 2 ou 4 Nuttalia.

Le 1er juillet, injection intraveineuse de 1 g. de gonacrine ; le 2 juillet la température est redevenue normale ; l'état général est meilleur ; l'animal cherche à manger. L'amélioration se poursuit rapidement ; le 6 juillet, le cheval est guéri. Malheureusement cet étalon d'un caractère difficile, même dangereux, s'était défendu au cours de l'injection intraveineuse ; la pénétration de quelques gouttes de la solution de gonacrine à 5 o/o dans le tissu conjonctif périveineux a provoqué une réaction inflammatoire assez longue à disparaître.

2° *Une Pouliche de pur sang anglais*, née et élevée au Maroc,

appartenant à un éleveur de Casablanca, présente le 18 août des signes cliniques alarmants : tristesse, inappétence, difficultés des déplacements, dyspnée, hyperthermie : 40°6. Les muqueuses jaunâtres, l'hémoglobinurie légère font penser à une piroplasmose ; le diagnostic est facilement contrôlé par l'examen de frottis de sang : présence de quelques Nuttalia, caractéristiques par leur forme et leur disposition dans l'hématie.

La pouliche est de suite traitée par la gonacrine : 20 cm³ de solution à 5 o/o. Dès le lendemain 19 août la température est redevenue normale : l'état s'est sensiblement amélioré ; l'animal cherche à s'alimenter ; la respiration est régulière, les muqueuses s'éclaircissent. Les frottis de sang ne permettent plus la mise en évidence d'aucun parasite et le 20 août, c'est-à-dire 48 h. après l'injection, la guérison clinique est complète ; aucune rechute ne s'est produite par la suite.

De même que dans le cas précédent la gonacrine a, non seulement coupé net l'évolution d'une nuttaliose cliniquement grave, mais elle a entraîné une guérison clinique extrêmement rapide. Nous tenons à signaler en passant la fréquence au Maroc des piroplasmoses de sortie contre lesquelles la gonacrine ne peut rien. La nuttaliose en particulier, apparaît fréquemment à la faveur des poussées fébriles de l'anémie infectieuse (1). Récemment encore un cheval inoculé expérimentalement d'anémie infectieuse et dont le sang était examiné chaque jour, a présenté brusquement de nombreuses Nuttalia après avoir fait trois accès typiques d'anémie. L'injection de gonacrine n'a pas empêché la mort de l'animal due de toute évidence à l'anémie infectieuse.

Nous pouvons maintenir intégralement nos conclusions de 1933 : « *Grâce à la polyvalence de la gonacrine*, nous sommes actuellement dotés d'une arme sérieuse dans la lutte contre les piroplasmoses nord-africaines, en attendant que les méthodes de prémunition puissent mettre, d'une manière absolue, tous les animaux de valeur à l'abri du fléau qui constitue l'obstacle le plus redoutable pour l'amélioration de l'élevage colonial. »

Pour qui connaît la rapidité d'évolution de la babésiellose bovine, de la babésiellose ovine, parfois de la nuttaliose, les difficultés du diagnostic différentiel clinique, l'impossibilité parfois du diagnostic de « piroplasmose » tout court, il est bien évident que la prudence la plus élémentaire conseille l'emploi de la gonacrine, médicament spécifique, *des piroplasmoses vraies*, *des babésiellose*s, *de la nuttaliose*, dont l'activité dans l'anaplasmose et la theilériose mérite

(1) MONIER, GERMA, VELU. Hémoparasites du cheval considérés comme germes de sortie (*Revue Vétérinaire Militaire*, 30 janvier 1927, p. 43).

encore d'être étudiée avant l'arrêt définitif. Sages seront les vétérinaires et les éleveurs qui, à l'instar des vétérinaires et des éleveurs marocains, feront systématiquement, dans tous les cas suspects de « piroplasmose », au sens large, en même temps qu'un frottis de sang, une injection de gonacrine ; ce qui n'empêchera pas les expérimentateurs de tenter de faire mieux encore en poursuivant la recherche du produit spécifique contre toutes les piroplasmoses.

En résumé. — La gonacrine, médicament spécifique des piroplasmoses vraies, des babésielloses, de la nuttaliose, doit, en raison de sa polyvalence, remplacer dans la pharmacopée le trypanbleu, l'ichtargan, le pirobleu.

L'évolution de *Leishmania tarentolæ* Wenyon chez *Phlebotomus minutus* Rond,

Par L. Parrot

Dans les régions présahariennes de l'Algérie et de la Tunisie, à Biskra en particulier, le gecko de Mauritanie ou tarente (*Tarentola mauritanica* L. et ses variétés) est assez souvent parasité par un Trypanosomide découvert par Edm. et Et. Sergent, G. Lemaire et G. Senevet en 1914, *Leishmania tarentolæ* Wenyon, 1921, et connu seulement, jusqu'ici, sous la forme *Leptomonas*, telle que l'ensemencement du sang du cœur du lézard en milieu NNN permet de l'obtenir. Les recherches effectuées de diverses parts (1, 2, 3, 4, 6), en vue de déceler, par l'examen microscopique direct, la forme *Leishmania* du parasite — d'où les *Leptomonas* de culture dérivent sans doute — dans le sang de la circulation périphérique ou centrale et dans les viscères des geckos infectés, ont échoué. On en a conclu que *L. tarentolæ* était singulièrement rare dans l'organisme de *Tarentola mauritanica*, déduction confirmée, semble-t-il, par la lenteur avec laquelle les *Leptomonas* apparaissent dans les tubes de culture, à la suite d'un premier ensemencement : en 12, 15, 20 jours et davantage (4). Il s'agit donc, en somme, d'une infection occulte et qui, du point de vue physiopathologique, diffère beaucoup des leishmanioses de l'homme.

On sait aussi que certains Phlébotomes des mêmes régions présahariennes, *Phlebotomus minutus*, *P. fallax*, *P. parroti*, se nourrissent électivement aux dépens des tarentes (5). Il y a donc lieu de suspecter ces insectes de transmettre *L. tarentolæ* au gecko, tout

comme, par exemple, *Phlebotomus papatasi* transmet à l'homme *L. tropica*, du bouton d'Orient. D'autre part, la distribution géographique de *L. tarentolæ* ne concordant qu'avec celle de *P. minutus* (la leishmaniose du gecko n'existe pas en Sicile, ni dans l'Algérie du Nord, où on ne rencontre que *P. parroti*, à l'exclusion de *P. minutus*), ce dernier paraît devoir être tout spécialement incriminé (8). Enfin, il y a intérêt, pour la meilleure connaissance de l'évolution des *Leishmania* en général, et de leur mode de propagation, à rechercher si la transmission de *L. tarentolæ* se fait par ingestion de Phlébotomes infectés (les geckos sont insectivores) ou par la piqûre de ceux-ci (9, 10).

Depuis 1921 (5), nous nous sommes attaché à résoudre ces différents problèmes par la recherche de *L. tarentolæ* dans l'organisme de *P. minutus* et de *P. parroti* (1) récoltés à Biskra et examinés, soit tels que nous les capturions, gorgés de sang ou non, soit après les avoir nourris sur des geckos, au laboratoire. La dissection directe de 450 *P. minutus* et d'une cinquantaine de *P. parroti* nous a donné, à cet égard, un résultat négatif; de même, en 1931 et 1932, l'examen du tube digestif de 63 *P. minutus* alimentés sur 3 geckos — qui, d'ailleurs, n'étaient pas infectés, ainsi que la culture du sang du cœur l'a montré par la suite. Récemment, au contraire (septembre 1934), nous avons pu observer l'évolution de *L. tarentolæ* chez *P. minutus*, dans les conditions suivantes.

Des femelles de cette espèce, recueillies à l'hôpital militaire de Biskra (2), ont été nourries sur un gecko infecté (l'ensemencement du sang obtenu par ponction du cœur nous a donné, en 11 jours, une culture de *L. tarentolæ*) (3), conservées vivantes à la température du laboratoire saharien de l'Institut Pasteur (24 à 28°; 26° en moyenne) pour la plupart, puis disséquées de 3 h. à 5 jours après leur repas sanguin. Un certain nombre, transportées à Alger, ont achevé leur digestion — et leur carrière — à 20-22°.

7 *P. minutus*, sur 38 gorgés aux dépens du gecko d'expérience, ont contracté une infection leptomonadienne du tube digestif. Suivant le temps écoulé depuis le repas sanguin et suivant l'état de la digestion, les phlébotomes infectés et non infectés se répartissent ainsi :

(1) Ces deux espèces, séparées par S. ADLER et O. THEODOR en 1927, étaient antérieurement confondues sous la dénomination de *P. minutus* var. *africanus*.

(2) Nous remercions notre confrère, le Médecin-Capitaine MAURIN, médecin-chef de l'hôpital militaire de Biskra, d'avoir bien voulu faciliter nos recherches.

(3) Ce gecko était aussi parasité par des microfilaires de *Thamugadia hyalina* SEURAT, 1917, et par de rares hémogrégarines (*H. platydactyli*). Les dissections nous ont montré que les microfilaires n'évoluent pas chez *P. minutus*.

Temps écoulé depuis le repas	Nombre de Phlébotomes examinés	Infectés : avec présence de sang dans le tube digestif	Infectés : pas de sang dans le tube digestif	Non infectés : avec présence de sang dans le tube digestif	Non infectés : pas de sang dans le tube digestif
3 à 6 h.	2	»	»	2	»
6 à 18 h.	2	»	»	2	»
18 à 24 h.	2	»	»	2	»
24 à 36 h.	2	1	»	1	»
36 à 48 h.	5	2	»	2	1
48 à 54 h.	2	2	»	»	»
54 à 72 h.	1	»	»	»	1
72 à 96 h.	13	1	»	»	12
96 à 120 h.	9	1	»	»	8
		7	»	9	22
Total	38	7		31	

Il ressort de ce tableau que la proportion des phlébotomes infectés a été de 7 sur 16 parmi ceux qui étaient encore en cours de digestion, et de 0 sur 22 parmi ceux dont le tube digestif ne contenait plus trace de sang. L'infection leptomonadienne a été particulièrement fréquente de la 36e à la 72e h. (4 sur 8), plus rare auparavant (1 sur 8), plus rare encore après la 72e heure (2 sur 22). Encore s'agit-il de deux femelles transportées à Alger, chez qui la digestion avait été retardée du fait de leur conservation à température plus basse. Ainsi, la statistique tend à montrer que *L. tarentolæ* subit, dans le tube digestif de l'insecte, le sort même du sang ingéré : il y est introduit et en est expulsé avec lui. C'est, d'ailleurs, ce que confirment les modalités du parasitisme aux différentes périodes de la digestion, comme on va le voir.

Le seul phlébotome qui fut parasité, sur les 8 disséqués de la 3e à 36e heure, contenait de très nombreux *Leptomonas*, mobiles, en « grain d'orge » pour la plupart, de 6 à 8 μ de longueur, pourvus d'un flagelle de 10 à 12 μ. Certains de ces éléments étaient en voie de division. D'autres, plus développés, mesuraient de 10 à 12 μ. Tous se trouvaient uniformément disséminés dans l'estomac, au milieu de la masse sanguine ingérée. On peut remarquer que la présence des flagellés en grain d'orge indique que *L. tarentolæ* existe, dans le sang périphérique du gecko, sous la forme *Leishmania* et non sous la forme *Leptomonas*.

Chez les 4 phlébotomes parasités de la 36e à la 72e heure, les *Leptomonas* apparaissaient plus longs (de 12 à 20 μ, après coloration), plus grêles, rigides avec un flagelle atteignant souvent deux fois la longueur du corps. Noyau situé, ordinairement, dans le tiers

postérieur du corps. Très nombreux et très mobiles et toujours mélangés à la masse sanguine, ils étaient répartis dans toute l'étendue de la cavité stomacale, sans marquer aucune tendance à se concentrer vers le cardia ou vers le pylore. Quelques-uns paraissaient fixés par leur flagelle à la paroi de l'organe.

Des deux phlébotomes infectés de la 72e à 96e heure, l'un renfermait de nombreux *Leptomonas*, de même taille que les précédents, dans l'estomac et dans la partie moyenne de l'intestin postérieur. Les flagellés de l'estomac, toujours disséminés au milieu de la masse alimentaire, étaient, pour le plus grand nombre, immobiles ; immobiles aussi ceux de l'intestin postérieur. L'autre phlébotome avait l'estomac vide, mais il restait, dans la partie postérieure de l'intestin (ampoule rectale), un résidu fécal contenant de nombreux *Leptomonas*, également immobiles.

Ces dernières constatations, et l'absence constante de flagellés chez les phlébotomes ayant digéré, permettaient de penser que *L. tarentolæ*, après s'être abondamment multiplié dans l'estomac de *P. minutus*, était expulsé, mort, avec les matières fécales. Nous avons donc recherché les flagellés dans les matières déposées sur la paroi des tubes de verre où les phlébotomes avaient été conservés. Nous les y avons retrouvés deux fois, altérés certes, mais encore bien reconnaissables après coloration (1).

Par ailleurs, 15 *P. minutus* nourris sur deux autres geckos non infectés, et disséqués de 6 à 72 h. plus tard, n'ont pas montré de *Leptomonas*.

En résumé, d'après ces premières observations, l'évolution de *Leishmania tarentolæ* chez *Phlebotomus minutus* se traduit par une multiplication singulièrement intense et rapide du parasite, sous la forme *Leptomonas*, dans l'estomac de l'insecte, au cours des 48 h. qui suivent le repas infectant. Les *Leptomonas* ne marquent aucune tendance à envahir les parties antérieures du tube digestif, comme il arrive pour les formes flagellées de *L. tropica* et de *L. donovani*. Elles n'y persistent pas une fois la digestion du repas sanguin terminée et sont expulsées avec les matières fécales, après avoir succombé, semble-t-il. Cette évolution témoigne d'une adaptation bien imparfaite du Trypanosomide à l'insecte ; elle rappelle celle de *L. ceramodactyli* chez *P. papatasi*, telle que S. ADLER et O. THEODOR l'ont décrite (7). Si *P. minutus* est l'agent responsa-

(1) Le gecko d'expérience a été sacrifié ultérieurement. La recherche de formes *Leishmania* dans les différents organes (sang du cœur, muscle cardiaque, poumons, foie, rate, estomac, intestin, moelle osseuse, testicules, cerveau, peau), longuement poursuivie, a donné, une fois de plus, un résultat négatif.

ble de la transmission de *L. tarentolæ* au gecko, celle-ci paraît donc ne pouvoir s'opérer que par l'ingestion du phlébotome récemment gorgé et infecté, et non par sa piqûre.

Institut Pasteur d'Algérie.

Bibliographie

1. Edm. et Et. Sergent, G. Lemaire et G. Senevet. — Insecte transmetteur et réservoir de virus du clou de Biskra. Hypothèses et expériences préliminaires. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. VII, 1914, pp. 577-579.
2. Edm. et Et. Sergent, G. Lemaire et G. Senevet. — Hypothèse sur le Phlébotome « transmetteur » et la tarente « réservoir de virus » du bouton d'Orient. *Ann. Institut Pasteur*, t. XXIX, 1915, pp. 309-323.
3. E. Chatton et G. Blanc. — Le *Leptomonas* de la Tarente dans une région indemne de bouton d'Orient. Observations et expériences. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XI, 1918. pp. 595-608.
4. Ch. Nicolle, G. Blanc et M. Langeron. — Recherches expérimentales sur le rôle du gecko (*Tarentola mauritanica*) dans l'étiologie du bouton d'Orient. Mission de Tamerza (octobre 1919). Note préliminaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIII, 1920, pp. 508-511.
5. L. Parrot. — Recherches sur l'étiologie du bouton d'Orient (clou de Biskra). Études sur la biologie des Phlébotomes en milieu endémique. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XV, 1922, pp. 80-92.
6. L. Parrot. — Observations biologiques sur *Phlebotomus papatasi* (Scop.). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. IX, 1931, pp. 442-450.
7. S. Adler et O. Theodor. — Observations on *Leishmania ceramodactyli* n. sp. *Trans. Roy. Soc. trop. med. and hyg.*, t. XXII, 1929, pp. 343-356.
8. S. Adler et O. Theodor. — Investigations on Mediterranean kala-azar. II. *Leishmania infantum*. *Proc. Roy. Soc.*, B, vol. 108, 1931, pp. 453-463.
9. S. Adler. — Mode de transmission des protozoaires sanguicoles et particulièrement des leishmanioses. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVI, 1933, pp. 207-222.
10. L. Parrot. — La transmission naturelle des leishmanioses du bassin méditerranéen. *Bull. trim. Org. d'Hyg. Soc. des Nations*, vol. III, 1934, pp. 210-228.

Le développement des cultures de *Leishmania infantum* sur milieu N. N. N. « mouillé »,

Par L. Nattan-Larrier et L. Grimard-Richard.

Nous avons proposé de cultiver des *Leishmania* sur milieu N. N. N. additionné d'eau physiologique et nous avons déjà insisté sur quelques-uns des avantages que présente l'emploi du milieu

« mouillé » (1). L'évolution des cultures sur ce milieu présente en outre quelques caractères qui le rendent plus intéressant encore.

***

Les cultures sur le milieu que nous proposons se font beaucoup plus lentement que les cultures sur le milieu N. N. N. ordinaire. Un délai de plus de huit jours et parfois un délai de plus de quinze jours sont nécessaires pour que les flagellés soient assez abondants pour être facilement trouvés dans le liquide de culture examiné à l'état frais (2).

CULTURE VI. — Un large ensemencement est fait le *18 juillet* sur milieu N. N. N. « mouillé » (repiquage d'une culture sur milieu ordinaire âgée de quinze jours). Le *6 août* — dix-neuvième jour — la culture, examinée dans les conditions habituelles, ne permet encore de découvrir aucun flagellé. Le *10 septembre* — cinquante-quatrième jour — la culture est très riche.

CULTURE VIII. — Ensemencement abondant fait le *2 septembre* sur milieu N. N. N. « mouillé » (repiquage d'une culture âgée de quinze jours). Le *9 septembre* — septième jour —, les formes flagellés sont très, très rares. Le *17 septembre* — quinzième jour —, la culture est bien développée. Le *30 septembre* — vingt-huitième jour —, les *Leishmania* sont très nombreuses.

Le retard que subit le développement des cultures sur le milieu N. N. N. mouillé paraît dû à la faible surface qui se trouve en contact avec l'air. En effet, lorsque les tubes de culture, au lieu d'être redressés, sont laissés inclinés, les cultures s'y développent très rapidement, au moins aussi vite que sur le milieu N. N. N. ordinaire.

CULTURE IX. — Le *9 octobre*, on repique largement sur milieu N. N. N. « mouillé » une culture abondante vieille de 39 jours. Dans ce tube laissé *vertical*, la hauteur de la colonne de liquide est de 35 mm. Le *12 octobre* — troisième jour —, on ne peut découvrir aucune forme mobile. Le *15 octobre* — cinquième jour —, on découvre des formes mobiles extrêmement rares autour d'amas d'éléments arrondis immobiles. Le *18 octobre* — neuvième jour —, on fait la même constatation et on trouve, en outre, quelques très rares formes libres.

(1) L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. Culture des *Leishmania* sur le milieu N. N. N. « mouillé ». *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, séance du 11 juillet 1934, t. XXVII, n° 7.

(2) Pour faciliter la recherche des *Leishmania* on peut laisser tomber un ou deux filaments de coton hydrophile dans la gouttelette de liquide que l'on vient de déposer sur la lame que l'on recouvre de la lamelle au bout d'une trentaine de secondes. On constate alors que les amas leishmaniens se sont groupés autour des filaments de coton, vers lesquels se dirigent souvent aussi les *Leishmania* libres.

Culture IX *bis*. — Le *9 octobre*, on ensemence aussi largement en partant de la même culture, un tube sur le milieu N. N. N. « mouillé », contenant comme le tube précédant une colonne de liquide haute de 35 mm. ; mais le tube *est couché* de telle façon que toute la surface de la gélose soit recouverte d'une mince couche de liquide. Le *12 octobre* — troisième jour —, les formes libres et actives ne sont pas rares et il existe déjà de petites rosaces. Le *15 octobre* — sixième jour —, les formes libres sont extrêmement nombreuses et il n'existe plus de groupements en rosaces. Le *18 octobre* — neuvième jour —, les formes libres sont très actives et leur abondance est extrême.

On sait que lorsqu'on a prélevé le liquide de condensation d'un tube de milieu N. N. N. ordinaire, ensemencé avec *Leishmania infantum*, la culture repart si l'on « mouille » la gélose avec de l'eau physiologique suivant la technique que nous avons indiquée. Cette reprise des cultures se fait rapidement même lorsque les tubes sont disposés verticalement. Elle a été constatée, en effet, une fois au troisième jour, quatre fois au quatrième jour, quatre fois au cinquième jour, cinq fois au sixième jour, une fois au dixième jour (1).

Pour une raison que nous ignorons, la multiplication des *Leishmania* ne se fait donc pas de la même façon, soit lorsque l'ensemencement est dû aux rares *Leishmania* qui ont persisté dans les tubes de culture N. N. N. que l'on a asséchés, soit lorsque l'on ensemence largement un tube de milieu N. N. N. « mouillé » en y repiquant une culture abondante. Nos examens nous ont démontré que dans le premier cas le développement des flagellés est beaucoup plus rapide que dans le second cas.

* * *

Les cultures obtenues sur milieu N. N. N. « mouillé » possèdent une longévité remarquable. Elles sont encore en plein développement du 50e au 60e jour et peuvent montrer encore des formes flagellés très actives au 110e jour.

Culture VI. — Ensemencement sur milieu N. N. N. « mouillé » le *18 juillet*. Le *10 septembre* — cinquante-quatrième jour —, assez abondantes formes isolées très actives ; beaux amas formés d'éléments très mobiles. Le *17 septembre* — soixante et unième jour —, les formes isolées sont devenues moins abondantes ; à la périphérie des amas existent des éléments très mobiles. Le *30 septembre* — soixante-quatorzième jour —, l'aspect des cultures reste sensiblement le même. Le *8 octobre* — quatre-vingt-deuxième jour —, il n'existe plus de formes isolées et

(1) Nous devrions dire d'une façon plus exacte que nous avons trouvé des flagellés dans les cultures lorsque nous les avons examinées pour la première fois, au troisième, au quatrième, au cinquième, au sixième ou au dixième jour ; mais nous ne saurions dire qu'avant ce moment le liquide de condensation des tubes de culture ne contenait pas déjà des flagellés en plus ou moins grand nombre.

mobiles ; les amas formés d'éléments granuleux sont entourés d'éléments très actifs. Le *13 octobre* — quatre-vingt-dixième jour —, les formes isolées ont reparu et sont très mobiles ; *Leishmania* très actives autour des amas granuleux. Le *20 octobre* — quatre-vingt-dix-septième jour —, très beaux amas lâches formés de *Leishmania* très actives ; *Leishmania* mobiles autour des amas granuleux. Le *26 octobre* — cent troisième jour —, formes isolées très actives ; formes très actives groupées par trois ou quatre ; formes très actives autour des amas granuleux. Le *2 novembre* — cent dixième jour —, les formes isolées et mobiles sont devenues de nouveau assez rares ; il existe toujours des formes actives au pourtour des amas granuleux et dans leur épaisseur. Le *13 novembre* — cent vingt et unième jour —, les formes mobiles restent aussi nombreuses qu'à l'examen précédent.

A cet exemple typique de la longévité des cultures de *Leishmania* sur milieu N. N. N. mouillé peuvent s'en joindre d'autres ; nous en citerons seulement deux.

CULTURE DU 17 AOUT. — Au 44e jour, très abondante ; au 52e jour, très abondante ; au 57e jour, très riche. Au 64e jour, moins riche, la culture contient encore de nombreuses *Leishmania* très mobiles. Au 70e jour, au 77e jour, au 88e jour la culture montre toujours un grand nombre de *Leishmania* très actives.

CULTURE DU 2 SEPTEMBRE. — Au 28e jour, très abondante ; au 36e jour, aussi abondante ; au 42e jour, extrêmement riche ; au 48e jour, moins riche ; au 54e jour, moins riche encore. Au 62e jour, les formes libres et mobiles sont peu nombreuses ; mais autour des amas granuleux se répartissent un grand nombre de formes flagellés très actives. Au 73e jour, les formes mobiles sont devenues plus rares.

Nous avons pu constater également la longévité des cultures rénovées en milieux NNN ordinaires, mouillés après prélèvement du liquide de culture. Une culture du *22 mai* qui était très abondante le *6 juin*, fut asséchée à cette date puis mouillée. Très riche le *18 juin*, elle était à nouveau asséchée, puis mouillée encore. La culture se développait à nouveau. Le *18 septembre* — au quatre-vingt-treizième jour —, elle contenait quelques formes flagellées très actives ; mais quatorze jours plus tard elle n'en renfermait plus aucun. Une autre culture du *22 mai*, ensemencée dans les mêmes conditions et vidée puis mouillée aux mêmes dates, montra des *Leishmania* jusqu'au quatre-vingt-cinquième jour, date au delà de laquelle elle ne fut pas conservée. Une culture du *12 juin* vidée et mouillée à deux reprises le *17 juin* et le *9 juillet*, montrait encore quelques formes flagellées le *19 septembre*, au soixante-douzième jour. Une culture du *3 juillet*, vidée et mouillée le *26 juillet*, présentait quelques flagellés très actifs au quatre-vingt-quatorzième jour. Une autre culture du *3 juillet* vidée et mouillée aux mêmes dates que la précédente, offrait encore au cent-troisième jour quelques formes libres très actives.

*
* *

Le milieu NNN « mouillé » convient donc parfaitement à la conservation des *Leishmania* qui peuvent y rester vivantes souvent pendant plus de 100 jours et toujours pendant 70 jours. Les cultures faites sur le milieu NNN « mouillé » pourraient ainsi n'être repiquées que tous les deux mois (1).

Le milieu NNN « mouillé » ne donne que tardivement des cultures abondantes lorsque les tubes sont laissés en position verticale ; au contraire les cultures se font très rapidement et sont, d'emblée, très riches lorsqu'on incline les tubes.

Des recherches encore inachevées semblent prouver que, si on dispose horizontalement un tube droit où les flagellés étaient restés peu abondants pendant plus d'un mois, les *Leishmania* s'y multiplient en quelques jours (2). D'autre part, les *Leishmania* se conservent facilement dans les tubes horizontaux qu'on relève (3) : peut-être conviendrait-il donc de maintenir couchés les tubes pendant les cinq ou six jours qui suivent leur ensemencement, pour obtenir rapidement des cultures abondantes, puis de disposer verticalement les tubes pour conserver les cultures jusqu'à ce qu'on puisse les employer.

(1) A la suite de notre communication du 11 juillet 1934, le Professeur R. Row de Bombay a bien voulu nous rappeler qu'il avait proposé en 1912 (*British med. journ.*, 18 mai 1912) un milieu liquide constitué par une partie de sang hémolysé de lapin, dilué dans deux parties d'eau physiologique ; le mélange est distribué à raison de 5 cm³ par tube. Dans ce milieu, qui se rapproche certainement de celui que nous avons proposé plus récemment, les *Leishmania* demeurent vivantes et se multiplient pendant au moins 6 semaines ; aussi R. Row n'emploie-t-il plus que cet excellent milieu pour la conservation des souches. Dans un mémoire plus récent, R. Row a décrit la préparation d'un milieu solide à l'hémoglobine qui convient pour la culture en surface des *Leishmania* et des flagellés voisins (*The Indian med. gaz.*, juin 1930, t. LXV, n° 6).

(2) Un tube droit de milieu N. N. N. « mouillé » est ensemencé le *9 octobre*. Le *10 novembre*, la culture est encore très pauvre : elle contient d'assez rares formes libres mobiles et quelques formes mobiles au pourtour d'amas formés d'éléments arrondis. Ce tube est alors couché. Le *14 novembre*, il existe de nombreuses formes libres et de très nombreux amas souvent volumineux constitués par des *Leishmania* très actives. Le *19 novembre*, les formes libres sont devenues moins abondantes ; les amas de *Leishmania* actives sont remplacés par des amas formés de débris granuleux. Les *Leishmania* se sont donc multipliées lorsque le tube a été couché ; mais leur abondance ne s'est pas maintenue, comme on le voit d'ordinaire dans les tubes laissés en position horizontale.

(3) Un tube horizontal de milieu N. N. N. « mouillé » et ensemencé le *23 octobre*. Le *2 novembre*, les formes libres sont très nombreuses et il existe quelques petits amas de *Leishmania*. Le tube est alors relevé. Le 21 novembre, la culture est moins riche que le 2 novembre, mais contient encore de très nombreuses *Leishmania* libres.

Maladie inapparente à *Trypanosoma Annamense*, chez le Chat,

Par L. LAUNOY

Les observations de Marcel LÉGER et A. SICÉ (1), celles plus récentes de MM. MOUSTARDIER, A. SICÉ, H. MERCIER et VARNEAU (2), cette dernière relative à un indigène de la Haute-Volta, en France depuis 23 mois et pour lequel le diagnostic de la maladie du sommeil fut posé tout à fait tardivement, m'engage à publier l'expérience ci-dessous. Elle concerne le chat XI de la série des animaux sur lesquels je poursuis l'étude de l'infection expérimentale par *Trypanosoma Annamense*.

CHAT XI. — Infecté le 29 novembre 1932 par le péritoine, avec 1 cm³ 5 d'une dilution de sang de souris renfermant 12 à 15 trypans par champ. Du 2 décembre au 7 janvier 1933, présence presque constante de parasites dans le sang. Du 7 janvier au 19 janvier, les périodes de récurrence se prolongent : deux jours, trois jours. Du 19 janvier au 16 février 1933, 14 examens permettent d'observer une fois seulement des trypanosomes dans le sang périphérique. Du 16 février au 10 novembre, 85 examens du sang sont pratiqués, on les trouve seulement positifs dix fois aux dates suivantes : 16 février, 17 et 24 mars, 28 avril, 16 et 27 juin, 12 et 14 août, 14 octobre, 10 novembre.

Pendant ce temps, on a pratiqué *deux passages* du sang de ce chat sur souris, le 11 mai 1933 et le 10 octobre. La première fois une souris sur deux est infectée, la seconde fois, deux souris sur trois meurent avec des trypanosomes, la troisième meurt sans parasites. Pendant cette année d'infection, l'animal s'est relativement bien porté, il a gagné 1 kg. 280 ; il pèse 3 kg. 700 le 24 novembre. Sa température pendant les mois de décembre, janvier, février, mars 1933 s'est tenue d'une façon générale entre 39° et 39°6. On a noté quatre clochers à 40°1 le 21 décembre 1932, à 40° le 27 décembre 1932 et à 40°3 et 40°2 en février 1933.

De mars 1933 jusqu'au 24 novembre de la même année, la température a été prise 74 fois; elle fut trouvée supérieure à 39° seulement 5 fois (à 39°5 les 4 et 7 mars, 39°8 le 12 juin, 39°9 le 16 juin, à 39° le 14 septembre).

Du 24 novembre 1933 au 12 novembre 1934, les examens du sang et la prise de la température ont été plus irréguliers ; le sang a été trouvé positif les 20 et 27 décembre 1933. Pour 1934, 6 examens en janvier sont négatifs, malgré des températures relativement élevées. Deux examens en février sont négatifs, deux examens en avril sont négatifs. Le 7 mai 1934, l'examen est également négatif. Il faut noter que pendant ce temps, l'animal n'a présenté aucune modification de la limpidité de ses humeurs oculaires. Aucun trouble nerveux, pas de trouble digestif ; il convient de noter simplement une légère alopécie autour des oreilles

(1) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1932, p. 340.
(2) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1934, p. 318.

qui d'ailleurs ne dure pas, le poil généralement piqué et légère adénite rétro-maxillaire, enfin, de temps à autre, de l'inappétence. Ce chat est en somme de bonne apparence.

Le 7 mai 1934, après injection de 0 g. 06 par kilogramme de sonéryl iodé dans le péritoine, on pratique une ponction cardiaque de *vingt* centimètres cubes de sang. *Le sang est passé dans le péritoine du chat XXIV.* Ce dernier animal présente des trypanosomes dans son sang le 14 mai, il meurt le 17 juillet après avoir présenté des œdèmes de l'œil gauche, du trouble et des floculats dans la chambre antérieure de ce même œil et un amaigrissement très prononcé. Pesant le 11 mai 2.850 g., il meurt le 17 juillet avec un poids de 1.830 g. Le sang du chat XXIV est passé le 12 juillet sur le chat XXVII, il permet d'obtenir une infection et de noter les lésions caractéristiques de l'œil (kératite de l'œil gauche), adénites inguinales, cachexie profonde. Ce chat meurt le 17 octobre (évolution 97 jours), pesant 1.380 g., il avait donc perdu, du 12 juillet au 17 octobre, 1.492 g.

Revenons maintenant au chat XI, du 7 mai au 17 septembre 1934 si l'on néglige une légère perte de poids, il n'a pas changé d'aspect, il pèse le 17 septembre 3 kg. 750.

Le 17 septembre, sous éthobutyléthylmalonylurée (20 cg. par voie péritonéale par kg.) une nouvelle ponction cardiaque de *vingt* centicubes de sang est pratiquée. *Celui-ci est injecté au chat XXIX.* Le chat XXIX ne présente pas de parasites dans son sang avant le 19 octobre (incubation clinique 32 jours). Cette invasion sanguine, qui s'est fait sans que la température ait varié sensiblement dans les semaines précédentes, s'accompagne d'une conjonctivite et d'œdème de la paupière droite, d'inappétence et de tristesse. Actuellement, le chat XXIX est encore vivant, il est dans un état de cachexie très prononcée, les lésions oculaires ne sont pas graves et, sauf l'inappétence, l'amaigrissement, les adénites inguinales et cervicales, de la température, il ne présente pas de graves lésions nerveuses ou oculaires.

En résumé, le chat XI héberge dans son sang, depuis deux ans, du *Tr. Annamense*, sa maladie ne revêt aucune apparence extérieure : toutefois, son sang est resté virulent, au moins jusqu'au 17 septembre 1934. A ce sujet, il convient de remarquer que les chats XXIV et XXIX qui ont reçu du sang du chat XI, font des maladies relativement longues, 70 jours pour le chat XXIV et déjà près de 60 jours pour le chat XXIX, l'incubation ayant été pour cet animal exceptionnellement longue : 32 jours. La virulence des parasites hébergés par le chat XI est donc peut-être légèrement atténuée. En ce qui le concerne, sa maladie revêt tout à fait l'allure des maladies inapparentes. Sans le passage du sang à dose massive, on pourrait conclure à une guérison spontanée.

De cette observation, je rapprocherai celle qui a été faite par mon élève M. Valenza et sera publiée par lui, en détail, dans sa

thèse (1). Elle concerne un lapin infecté au début de janvier 1934 avec *Trypanosoma Congolense* et chez lequel, depuis de longs mois, l'examen microscopique du sang ne décèle pas de trypanosomes. Cependant, le 29 octobre 1934, on pratique une ponction de onze centicubes et l'on infecte trois cobayes : deux avec 3 cm³ et l'un avec 5 cm³. Actuellement, ce dernier présente des trypanosomes. Le lapin en question pèse actuellement 4 kg. 500. Il est en forme parfaite. On pourrait conclure à une guérison spontanée, il n'en est rien, il fait une maladie inapparente que seul le passage du sang a permis de déceler.

Note sur la présence, en Tunisie, de *Schistosoma bovis*. Infection naturelle de *Bullinus contortus*,

Par Ch. ANDERSON et E. GOBERT.

Poursuivant l'étude de la bilharziose en Tunisie, nous avons rencontré, au hasard d'une prospection malacologique récente, des bullins infectés par une furcocercaire apparemment du type *hæmatobium* qui, par son évolution chez la souris, s'est révélée appartenir, en réalité, à la lignée *bovis*. Le but que nous poursuivions alors étant de réaliser le cycle complet de *Sch. hæmatobium*, nous opérions, à dessein, en plein foyer de bilharziose humaine, à Gafsa, et nous n'attendions certes pas le résultat auquel nous devions en définitive aboutir. Nous nous bornerons à signaler, dans cette note, les points essentiels de ces recherches, réservant pour une publication ultérieure le détail de leur étude, par ailleurs toujours en cours.

La dissection en série des mollusques récoltés lors de nos tournées de prospection, nous avaient fait rencontrer, entre autres, des lots de bullins hyperinfectés par une furcocercaire que nous avions, *à priori*, rapporté, étant donné l'apparence de ses caractères et le foyer de sa rencontre, à *Sch. hæmatobium*. Nous avions assitôt mis en train une série d'expériences tendant à infecter des souris à Tunis. Une première fois nous avions échoué. Tous nos animaux étaient morts dans un délai insuffisant d'observation. Recommençant sur des bases différentes, opérant sur place à Gafsa et modifiant la durée des bains, en particulier, nous devions être plus heureux.

(1) J. VALENZA, *Thèse Paris*, Pharmacie, décembre 1934.

Le 10 mai 1934, on met en expérience 24 souris réparties en six lots. Le lot n° 1 est mis à baigner pendant 1 h. dans une eau contenant de nombreuses furcocercaires provenant de *Bullinus contortus* de la rigole de Sidi Mansour (Gafsa). Ce même lot est mis de nouveau à baigner pendant 1 h., le 11 mai. Le 2e lot est mis à baigner le 12 et le 13 mai dans les mêmes conditions, la peau des souris, toutefois, ayant été de plus ramollie au préalable dans de l'eau chaude. Les autres lots sont soumis aux mêmes épreuves, les jours suivants, à raison de 3 bains de 1 h. pour le lot 3, 4 bains de 1 h. pour les lots 4, 5, 6. Les animaux supportent très bien l'épreuve et jusqu'au 19 juin on ne remarque rien. A cette date, 2 souris du 1er lot présentent des troubles de l'équilibre caractérisés par une rotation « en tonneau » que l'on déclenche en posant les animaux sur le plan de la table, leur instabilité se trouvant masquée dans leur litière qui les cale. Ces phénomènes nous surprennent. Ils n'ont été signalés que dans la bilharziose arterioso-veineuse au Japon. Nous sacrifions les animaux. L'autopsie révèle la présence d'un paquet de schistosomes dans les vaisseaux mésentériques. Rien ailleurs. Aucune trace d'œufs. Nous croyons toujours tenir une phase du cycle *hæmatobium*. Le 14 juillet, une souris du lot 4 présente à son tour des troubles de l'équilibre. Elle meurt le 26 juillet. A l'autopsie présence de schistosomes dans le mésentère. Absence d'œufs (1). Ce n'est que le 15 août que nous découvrons dans les crottes (2) d'une souris du lot 5 des œufs qui imposent la diagnose de *Schistosoma bovis* en fonction des caractères que les descriptions classiques ont fixé (3).

Un hasard heureux qui, ailleurs, a pu sourire à d'autres dans les mêmes circonstances, nous favorisait donc aujourd'hui, à notre tour, et nous mettait à même d'apporter une contribution nouvelle aux travaux que nous poursuivons en Tunisie (4). Nous devions confirmer bientôt ces premières constatations par l'étude des schistosomes adultes rencontrés chez les souris des lots restants (5). De plus, une enquête menée sur place, à Gafsa, devait nous permettre de préciser que la rigole de Sidi Mansour où nous avions récolté nos bullins infectés sert pratiquement d'abreuvoir à quelques troupeaux de bœufs appartenant aux propriétaires des jardins qu'elle irrigue. Ces bœufs y pataugent en permanence lorsqu'ils ne sont pas utilisés aux travaux de la terre. Enfin, pour parachever nos recherches, à la suite de nombreux et patients examens conduits selon le procédé Willis-Cauchemez, nous eûmes la chance d'identi-

(1) Les coupes d'organes, pratiquées pour ces trois premières souris n'ont rien révélé.

(2) Les examens d'urines ont toujours été négatifs.

(3) Si nous avons rencontré des vers accouplés dans le foie, la rate, jamais, jusqu'ici, nous n'avons rencontré d'œufs dans les tissus.

(4) A notre tour nous mettons en garde les chercheurs contre la même « surprise ».

(5) Nous devons signaler que toutes nos souris (24 × 24) furent positives et se comportèrent d'une façon à peu près identique malgré les variantes dans le mode opératoire, lorsd des épreuves d'infestation.

fier quatre œufs caractéristiques dans des déjections provenant de ces bovidés que rien, si ce n'est la maigreur peut-être plus accusée de certains d'entre eux, n'aurait pu désigner particulièrement à notre attention.

Pour conclure, donc, cherchant à réaliser expérimentalement le cycle de *Schistosoma hæmatobium* en partant de *Bullinus contortus* récoltés en plein foyer de bilharziose humaine (1) et bourrés de furcocercaires, spécifiques en apparence, nous avons abouti à *Schistosoma bovis*. Cette notion, nouvelle pour la Tunisie, confirmée par la mise en évidence des œufs caractéristiques chez des bovidés quotidiennement en rapport avec les points d'eau contaminés (2), pose plusieurs problèmes à l'allure mystérieuse dont la solution intéresse également et la Régence et le laboratoire.

Institut Pasteur de Tunis.

Discussion.

M. BRUMPT. — C'est avec plaisir qu'en écoutant la lecture de la note de MM. Ch. ANDERSON et GOBERT, j'ai constaté que l'hypothèse émise par moi en 1929, en ce qui concerne l'existence probable de la bilharziose bovine en Afrique mineure, venait d'être confirmée. Cependant, je ne peux pas laisser imprimer la communication de ces auteurs sans faire remarquer que sa lecture pourrait faire croire, aux personnes peu spécialisées en parasitologie, que MM. ANDERSON et GOBERT viennent de découvrir l'hôte intermédiaire de *Schistosoma bovis* dans le bassin méditerranéen. C'est pourquoi je tiens à rappeler ici que, dès le 18 novembre 1929, dans une note présentée à l'Académie des Sciences, j'ai établi le rôle du *Bullinus contortus* comme hôte intermédiaire spontané et expérimental du *Schistosoma bovis* et que, depuis cette époque, j'ai publié plusieurs travaux sur ce sujet et conservé à mon laboratoire, pendant plusieurs années, cet helminthe en faisant des passages de souris à bullin, puis de ce dernier à la souris, avec la plus grande facilité.

(1) Disons en passant que des sujets atteints de bilharziose vésicale (œufs à éperon terminal) éprouvés avec un antigène *bovis*, type FAIRLEY, ne réagirent pas. Il y aurait lieu évidemment d'opérer sur une plus large échelle.

(2) BRUMPT (*Précis de Parasitologie*, 1927, p. 496) rappelle que MELENEY et FAUST (1924) ont signalé qu'en Chine le bétail indigène, des régions endémiques, jouissait de l'immunité et que seul le bétail importé s'infectait. Ce point peut intéresser les agriculteurs tunisiens, car les troupeaux de la région de Gafsa proviennent en fait, par apports continus, de la région de Tébessa, indemne, à notre connaissance, de tout foyer de bilharziose.

J'ai même insisté sur ce fait que l'évolution du *Schistosoma bovis* chez le *Bullinus contortus* devait nous rendre prudent dans l'établissement des pourcentages de fréquence de l'infection naturelle de ce mollusque par les cercaires de *Schistosoma*, dans les pays où la bilharziose vésicale humaine existe et où cette infection avait, jusqu'à mes recherches, toujours été attribuée au *Schistosoma hæmatobium*.

D'autre part, en note, MM. Anderson et Gobert admettent que les bœufs du sud tunisien doivent présenter une immunité comparable à celle qui a été signalée par Faust et Meleney, en Extrême-Orient, dans le cas du bétail chinois infesté par le *Schistosoma japonicum*. Or, en ce qui concerne le *Schistosoma bovis*, je crois qu'il s'agit d'un phénomène de prémunition, comme celui qui doit s'observer chez l'homme dans les cas des bilharzioses qui lui sont propres. En effet, en 1928, au Caire, j'ai eu l'occasion de trouver des œufs vivants et des schistosomes dans le foie de bovins soudanais plus ou moins âgés, ce qui semble indiquer que les animaux, comme l'homme, conservent très longtemps des vers vivants qui les protègent, partiellement tout au moins, contre de nouvelles infestations.

Observations sur la fécondité des Anophélines,

Par E. Roubaud.

On ne possède guère de renseignements précis sur le nombre des pontes et le chiffre total des œufs que les Culicides et en particulier les Anophélines sont susceptibles de produire au cours de leur existence. Deux à trois pontes successives, de 150 à 200 œufs chacune, paraissent constituer une moyenne très appréciable, dans cet ordre d'idées, pour la plupart des espèces.

Les observations suivantes montrent que pour l'*Anopheles maculipennis* ces chiffres demeurent très au-dessous de la réalité possible, tout au moins pour certains types raciaux.

Une femelle ayant hiverné, de la variété *fallax* à œufs mouchetés obscurs précédemment décrite (1), a été recueillie en Normandie par M. J. Colas-Belcour au début d'avril. Cette femelle, nourrie

(1) E. Roubaud. Un type racial nouveau de l'*Anopheles maculipennis*. Ce *Bull.*, oct. 1934, p.

régulièrement de sang sur l'homme, a effectué au laboratoire les pontes successives suivantes, pour la plupart après une seule prise de sang.

1re ponte, 14 avril	250 œufs
2e ponte, 21 avril	230 »
3e ponte, 30 avril	210 »
4e ponte, 5 mai	192 »
5e ponte, 11 mai	151 »
6e ponte, 20 mai	112 »

Le moustique est mort le 22 mai après avoir effectué 6 pontes successives et produit, dans un délai à peine supérieur à un mois, *1.145 œufs*, sans nouvel accouplement, correspondant à plus d'un millier de descendants bien viables, dont la souche est toujours entretenue depuis cette époque par M. TREILLARD.

On voit par là, que la fécondité des Anophèles, sans doute d'ailleurs assez variable suivant les espèces, peut atteindre un taux considérable.

J'ajoute que l'individu en question a été entretenu au sang humain. Il est possible que nourri sur certains types animaux de prédilection sa fécondité ait été encore plus grande.

L'appréciation de la fécondité intégrale des femelles d'Anophèles est une donnée importante à situer en particulier dans le plan général de la zoophilie. La possibilité d'étendre au maximum leurs facultés reproductrices sera toujours, pour les moustiques, subordonnée à une exploitation large et facile des hôtes. C'est ici qu'intervient, pour les faunes zoophiles, l'importance d'une sélection convenable de leur armement maxillaire. Les individus les mieux préadaptés de par la constitution de leur type dentaire, à la possibilité de se nourrir et de se reproduire le plus largement, prendront le pas sur les autres. C'est la raison pour laquelle nous voyons dans les faunes exploitant de préférence les animaux, les individus paucidentés réduits à un reliquat par rapport aux individus mieux armés. Mais l'avantage d'une préadaptation maxillaire multidentée doit surtout être envisagé au point de vue des facilités plus grandes qu'elle donne aux moustiques d'épuiser la marge de leur fécondité intégrale ; ce n'est pas seulement parce qu'elle leur permet d'exploiter les animaux, ce que tous les représentants, même peu armés, des faunes parviennent toujours à faire. Mais, pour ces derniers, l'exploitation animale est moins sûre et moins facile ; elle ne garantit pas aux femelles des possibilités d'abondante reproduction.

Anopheles sacharovi Favr. (*elutus* Edw.) et *A. maculipennis* var. *labranchiæ* dans leurs rapports avec le paludisme en Corse,

Par H. Galliard et J. Sautet.

Dans une note récente parue dans ce bulletin (1), nous avons donné les premiers résultats de nos recherches sur les races d'*Anopheles* en Corse. Ces recherches étaient surtout basées sur l'examen des adultes et des larves, et nous avions conclu à la présence presque exclusive de la variété *labranchiæ* ou *atroparvus*. Mais il y avait cependant d'assez grandes variations dans les caractères morphologiques. Il était donc nécessaire de préciser davantage ces notions en partant exclusivement des pontes, l'œuf seul présentant des caractères suffisamment nets pour permettre la détermination exacte des variétés en question. Nos recherches ont été faites sur la côte orientale jusqu'à Solenzara, sur la côte occidentale jusqu'à Calvi et dans l'intérieur de l'île, le long des vallées, en particulier celles du Golo et du Tavignano.

Nous avons constaté d'abord la présence d'*A. elutus* (2), en très grande abondance dans toutes les localités côtières, et même dans certaines d'entre elles situées à plusieurs kilomètres de la mer.

En second lieu, nous avons rencontré et dans la même proportion *A. maculipennis* var. *labranchiæ*. C'est l'espèce dominante en Corse car si *A. elutus* lui dispute la première place le long de la côte, elle existe seule dans tous les gîtes de rivière et remonte très haut le long des vallées (carte à 410 m.). Nous reviendrons d'ailleurs plus tard sur la biologie de ces différents anophèles telle que nous l'avons observée en Corse.

Dans une proportion infiniment moindre (5 o/o environ) nous avons trouvé *A. maculipennis* var. *messeæ* (Borgo) et var. *melanoon* (Casabianda) (3).

Nous avons cherché s'il y avait une relation quelconque entre la présence de ces différentes races d'*Anopheles* et l'intensité du paludisme. La Corse se prête particulièrement bien à ces observations.

(1) Note préliminaire sur les races d'*Anopheles maculipennis* en Corse. *Bull. Soc. Path. exot.*

(2) E. Brumpt a trouvé pour la première fois en Corse *A. elutus* sous forme d'adultes à Padulone. *Bull. Acad. Med.*, XCIV, 1925, p. 811.

(3) Nom donné par Hackett à une variété de *messeæ* à œufs entièrement noirs.

Si le paludisme existe, en effet, partout où se rencontre *A. maculipennis*, son intensité est extrêmement variable suivant les régions considérées. Pour ne prendre que les localités côtières, à côté de zones d'hyperendémicité (Casabianda, Aleria), nous trouvons des régions d'endémicité moyenne (Biguglia), d'autres enfin où le paludisme est nettement en régression (Saint-Florent).

Or, nous avons constaté que partout les espèces prédominantes sont les mêmes, c'est-à-dire *A. elutus* et *A. maculipennis* var. *labranchiæ* et toujours à peu près dans les mêmes proportions. Nous avons particulièrement étudié le cas de Saint-Florent qui est frappant. M. LEGER et ARLO (1) y avaient déjà noté (1914) la faiblesse des indices spléniques et plasmodiques. Ils ont encore diminué depuis (2). Et pourtant *A. elutus* y est abondant comme ailleurs, c'est même un des endroits où nous n'avons même pas rencontré les var. *messeæ* et *melanoon*, espèces peu pathogènes.

On peut objecter que ici, particulièrement, les autochtones ont acquis une résistance telle que la maladie peut passer inaperçue. Mais en Corse, nous avons un criterium définitif : un apport d'individus neufs, jeunes soldats venant du continent et ouvriers piémontais. Ils s'infectent gravement dans les régions très impaludées (2 morts dans un chantier près de Ghisonacie, tout récemment) où les Italiens d'ailleurs refusent de rester et retournent chez eux. Ils s'infectent également dans les régions d'endémicité moyenne (Biguglia) alors que les Corses, même les enfants en souffrent peu. Enfin, jeunes soldats et Piémontais restent indemnes dans les régions comme celle de Saint-Florent malgré l'existence du virus et la présence d'*Anopheles* aussi redoutables qu'*elutus* et var. *labranchiæ*. Tout récemment un bataillon qui y était en garnison est allé aux manœuvres à Porto-Vecchio et 10 o/o de l'effectif s'y est infecté.

Il faut donc trouver une autre explication à ces différences et nous avons naturellement pensé à la déviation animale. Mais l'abondance du bétail, la façon dont il est stabulé est à peu de choses près identique dans les régions relativement saines ou très impaludées (3). Dans certaines régions impaludées (Borgo) les animaux sont rentrés tous les soirs, les étables sont sombres, bien abritées et réalisent d'excellents gîtes à *Anopheles* et cependant *A. elutus*

(1) *Le Paludisme en Corse, 2e campagne antipaludique*. Public. de l'Inst. Pasteur, Barnéoud, Laval, 1914.

(2) M. LANGERON et G. COULON, Projet d'assainissement de Saint-Florent. Rapport annexe nº 7 à la Fondation Rockefeller (*Int. health board*), 1926 (inédit).

(3) Le bétail a plutôt diminué d'importance en Corse depuis trente ans : 526.671 têtes en 1906 et 530.420 en 1932.

et *A. maculipennis* var. *labranchiæ* pénètrent volontiers dans les chambres (1). Notons en outre que l'indice maxillaire est à peu près le même partout : nous y reviendrons. Mais il est certain que la question de la préférence alimentaire des *Anopheles* ne pourra être résolue que par la méthode des précipitines, que nous avons commencé à utiliser cette année.

Reste la question du nombre des anophèles. Il n'est pas douteux que des travaux d'assainissement ont amené une importante régression du paludisme, à Saint-Florent en particulier. Mais, en 1926, les Docteurs Langeron et Coulon (*loc. cit.*) ont constaté que l'anophélisme y était considérable, aussi important qu'ailleurs. Actuellement, grâce aux *Gambusia* que le Professeur Brumpt et ses collaborateurs ont répandu un peu partout depuis 1926, il est impossible, en Corse, à certaines époques de trouver une seule larve dans les gîtes pérennes, que ce soient des larves de var. *labranchiæ* ou d'*A. elutus* que ces poissons pourchassent dans les marais, les canaux et jusque dans les lagunes.

Le nombre des larves d'anophèles a donc certainement diminué partout, mais celui des adultes trouvés dans les étables et les habitations reste encore considérable. On peut s'en rendre compte aussi par la quantité de larves existant soit dans des gîtes où, au moment de la baisse des eaux, la végétation est devenue trop serrée pour que les *Gambusia* puissent agir, soit dans les mares résiduelles de certaines rivières ou dans des gîtes accidentellememt créés (*A. elutus* dans une eau salée à 29 o/oo, à l'étang del Sale). Comme les *Anopheles* ne choisissent certainement pas pour pondre, des gîtes dépourvus de *Gambusia*, on peut en déduire que le nombre des adultes est encore largement suffisant pour entretenir l'endémie et au besoin provoquer des épidémies graves, comme cela s'est passé ces jours-ci en certains points. Aussi, nulle part, en Corse, dans les régions considérées, la régression ou la persistance de l'endémie, ne semblent liées à l'intensité de l'anophélisme.

La question reste donc entière. Pourquoi malgré la présence uniforme d'*A. elutus* et *A. maculipennis* var. *labranchiæ*, le paludisme ne sévit-il pas partout avec la même intensité? Pourquoi y a-t-il des régions où des individus absolument neufs ne s'infestent pas? Il s'agit peut-être de conditions particulières, climatiques ou autres, strictement locales et qui, du moins pour le moment, nous échappent complètement.

Laboratoire des services antipaludiques de la Corse (Bastia).

(1) E. Brumpt (*loc. cit.*) a cependant montré que dans certaines localités l'écran animal peut agir avec efficacité. Voir aussi à ce sujet : E. Roubaud et M. Leger. Observations sur le paludisme en Corse (*Bull. Soc. Path. exot.*, XIV, 1921, p. 340).

Sur les Phlébotomes d'Indochine.

IV. Présence de *Phlebotomus bailyi* var. *campester* (SINTON 1931) (1) en Annam et Description de *Phlebotomus bailyi* var. *campester* ♂,

Par J. RAYNAL et H. GASCHEN.

Dans une précédente note nous avons signalé la présence de *Phlebotomus bailyi* var. *campester* ♀ dans la province la plus méridionale du Tonkin (3 ♀ capturées le 16 mai 1934 à Cho Ganh, province de Ninh-Binh). Cette espèce vient d'être de nouveau retrouvée les 13 et 14 juin 1934, non seulement au niveau du même gîte de Cho-Ganh (3 ♂ et 1 ♀ sur un lot de 6 phlébotomes), mais encore plus au sud, dans une province d'Annam (9 ♂ et 4 ♀ sur un lot de 13 phlébotomes, provenant de Phu-Qui, province de Nghé-An).

Ces nouvelles captures nous permettent d'aborder la description du mâle de cette espèce.

DESCRIPTION DE *Phlebotomus bailyi*, VAR. *campester* ♂.

De *coloration* grisâtre ; ces exemplaires appartiennent au groupe des « poils couchés » de SINTON (*recumbent-haired group*).

Ils sont de petite *taille* ; leur longueur totale varie de 1 mm. 8 et 2 mm. 1 (2).

Dimensions générales (exemplaires directement montés au baume) :

Tête et clypéus	310 à 355 μ
Thorax	432 à 533 μ
Abdomen	850 à 1.100 μ
Gonapophyse supérieure (segment proximal)	250 à 265 μ

Antennes :

Longueur de l'antenne = 1 mm. 42 à 1 mm. 62 =
= longueur de l'aile × 1 à 1,09
= longueur III A × 6,8 à 7,2
= longueur XII-XVI × 4,3 à 4,6.

(1) J. A. SINTON. Notes on some Indian species of the genus *Phlebotomus*. Part. XXVII. *Phlebotomus bailyi* nov. sp. (*The Indian Journal of Medical Research*, t. XVIII, n° 3, janvier 1931, pp. 821-829).

(2) En réalité ces dimensions sont encore trop fortes pour juger de la taille exacte de ces insectes : elles proviennent en effet des dimensions additionnées de la tête, du thorax et de l'abdomen ; or la position naturelle de la tête chez les phlébotomes fait qu'elle n'intervient pratiquement pas dans leur taille apparente qui serait donc ici de 1 mm. 5 à 1 mm. 8.

III = IV + V (souvent très légèrement <).
III < IV + V + VI IV = V = VI
III < XII-XVI XII-XVI = III × 1,5 à 1,6
IV + V < XII-XVI IV + V + VI = XII-XVI × 0,92 à 1
IV + V + VI < XII-XVI très légèrement < : se trouvait même = sur 2 ex.).

La formule antennaire est : $\frac{1}{\text{III-XV}}$. Les épines géniculées sont relativement courtes et fortes.

Palpes. — La longueur des palpes varie entre 590 et 650 μ.

La formule palpale est : 1, 2, 3, 4, 5 (1).

Les longueurs des différents articles rapportées à celle de l'article IV sont entre elles comme : 2,74 — 6,14 — 9,37 — 10 — 18,09.

II < III
V > II + III
V < III + IV
V < II + III + IV $\frac{V}{IV} = 1,6$ à 1,9

Les *épines modifiées de* Newstead, sont peu nombreuses (6 à 10) et situées à la partie interne de l'article III du palpe, au niveau ou au-dessus de l'union du tiers basal et des deux tiers apicaux de l'article.

Labium et épipharynx. — Le labium et l'épipharynx ont respectivement, le premier de 165 à 185 μ, le second de 175 à 200 μ.

Les rapports : $\frac{\text{palpe}}{\text{épipharynx}} = 3,5$ à 3,9

$\frac{\text{labium}}{\text{palpe}} = 3,1$ à 3,5.

Cavité buccale (fig. 1) — On retrouve à la partie postérieure de la cavité buccale les prolongements latéraux *en forme de cornes* déjà caractéristiques chez la ♀.

A la partie antérieure, la *tache pigmentée* est petite, irrégulière de forme et relativement claire.

L'*armature buccale* est constituée par de très fines dents à peine perceptibles, paraissant séparées entre elles, et disposées en deux ou trois rangées parallèles sur les côtés de la cavité buccale.

Pharynx (fig. 2). — La longueur du pharynx égale plus de trois fois et demi sa plus grande largeur (portion postérieure) qui elle-même est près de deux fois plus grande que sa largeur minima (portion antérieure).

L'*armature* consiste en quelques sillons plus ou moins parallèles dont la plupart portent de très fines petites denticulations.

Les dimensions sont les suivantes :

Longueur.	130 à 140 μ.
Largeur maxima.	30 à 40 μ
Largeur minima.	15 à 20 μ

(1) La formule palpale est sans doute sujette à des variations chez *Phlebotomus bailyi*, var. *campester* ♂. Nous avons trouvé en effet (une seule fois sur 12) le type de formule : 1, 2 (3, 4), 5.

Aile. — L'aile est environ quatre fois plus longue que large; le bord postérieur ayant sensiblement la même courbure que le bord antérieur.

La première nervure longitudinale recouvre la branche antérieure de la deuxième nervure sur la moitié de sa longueur (δ varie de + 100 à + 200 μ).

La branche antérieure de la deuxième nervure longitudinale (α) est sensiblement égale à la distance entre les deux fourches (β) de la même nervure ($\alpha = \beta$) (1).

Fig. 1 — Cavité buccale de *Phlebotomus bailyi* var. *campester* ♂ (exemplaires d'Indochine).

Fig. 2. — Pharynx de *Phlebotomus bailyi* var. *campester* ♂ (exemplaires d'Indochine).

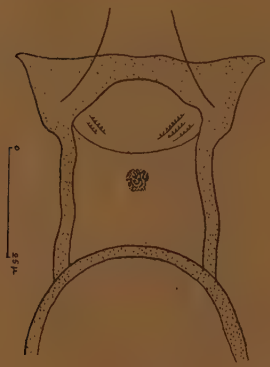


Fig. 1.

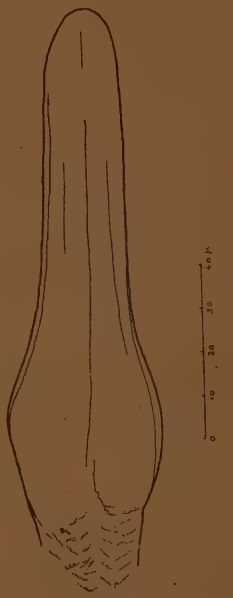


Fig. 2.

La fourche postérieure de la deuxième nervure longitudinale est plus rapprochée de la base de l'aile que la fourche de la quatrième nervure longitudinale.

Longueur de l'aile	1 mm. 40 à 1 mm. 57
Largeur de l'aile (maxima)	0 mm. 34 à 0 mm. 40

Les principaux rapports alaires sont les suivants :

$$\frac{\alpha}{\beta} = 0{,}91 \text{ à } 1{,}04 \qquad \frac{\delta}{\alpha} = 0{,}42 \text{ à } 0{,}55.$$

$$\frac{\text{longueur de l'aile}}{\text{largeur de l'aile}} = 3{,}7 \text{ à } 4{,}2 \qquad \frac{\text{taille de l'insecte}}{\text{longueur de l'aile}} = 1{,}3 \text{ à } 1{,}5$$

(1) $\alpha = \beta$, chez la moitié des exemplaires examinés (6 sur 12; chez les autres, α très légèrement $> \beta$ (3 sur 12) ou très légèrement $< \beta$ (3 sur 12).

Pattes. — Les mensurations des pattes (sans coxæ ni trochanters) donnent les rapports suivants :

	1re paire	2e paire	3e paire
Longueur Tibia	1,70 à 1,99	1,98 à 2,25	2,40 à 2,70
Fémur	0,90 à 0,98	1,03 à 1,09	1,26 à 1,30
Tarse 1 / Tarse 2	1,50 à 1,70	1,60 à 1,80	1,70 à 1,89
Le tarse 1 est par rapport aux 2/3 du tibia	plus court	plus court	plus court
Longueur de l'aile / Patte	1,20 à 1,30	1,40 à 1,50	1,65 à 1,75
Taille de l'intérieur	0,83 à 0,94	1,02 à 1,11	1,21 à 1,32

Armure génitale (fig. 3). — Le segment proximal des *gonapophyses supérieures* mesure un peu plus de deux fois, en longueur, leur segment distal.

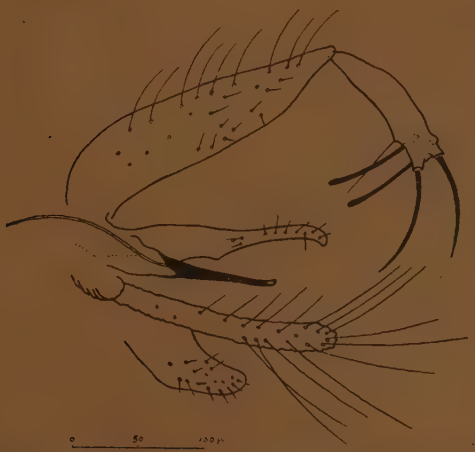


Fig. 3. — Armature génitale de *Phlebotomus bailyi*, var. *campester* ♂ (exemplaires d'Indochine). Vue latérale (les pièces jumelles de l'autre côté ne sont pas figurées).

Celui-ci est armé de quatre fortes épines dont les longueurs ne dépassent pas les trois quarts de la longueur du segment. Deux épines seules sont franchement apicales ; elles s'insèrent sur deux tubercules jumeaux. Une troisième épine s'insère approximativement à l'union du quart apical et des trois quarts basaux du segment distal, la quatrième est entre les deux systèmes d'insertion précédents.

Une cinquième épine (épine *atrophiée* qui se retrouve dans le groupe *minutus*) très grêle mais très visible, prend naissance sur le segment distal, à peu près à la même hauteur que le tubercule de la forte épine la plus basale.

Les *gonapophyses inférieures* sont nettement plus courtes que les segments proximaux des gonapophyses supérieures et sont inermes.

Les *appendices intermédiaires*, inermes, se réduisent à une expansion grêle terminée en bec.

L'*organe intromittent* est long et mince, chaque valve terminale est arrondie et un peu plus renflée à son extrémité, ce renflement étant surtout accentué vers la partie supérieure de cette extrémité.

La *pompe génitale* (fig. 4) est réduite dans ses dimensions ; elle est comparativement par exemple deux fois plus courte et plus de trois fois moins large que celle de *Phlebotomus stantoni* ♂ précédemment étudié. Elle se situe habituellement dans le cinquième segment abdominal.

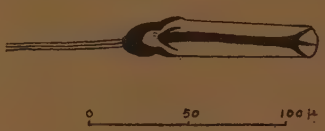


Fig. 4. — Pompe génitale de *Phlebotomus bailyi*, var. *campester* ♂ (exemplaires d'Indochine).

Les *filaments génitaux* qui lui font suite ne font pas issue hors de l'organe intromittent.

Les principales dimensions sont les suivantes :

Gonapophyses supérieures : segment proximal (P)	250 à 260 µ
— — segment distal (D)	116 à 124 µ
Gonapophyse inférieure	210 à 230 µ
Appendices intermédiaires	170 à 180 µ
Organe intromittent (corne basale comprise)	90 à 96 µ
Pompe génitale	85 à 95 µ de long sur 16 à 20 µ de large
Filaments génitaux (intra-abdominaux : 240 à 300 µ)	306 à 360 µ

$$\frac{\text{Segment proximal de la gonapophyse supérieure}}{\text{Segment distal de la gonapophyse supérieure}} = 2{,}08 \text{ à } 2{,}18$$

$$\frac{\text{Gonapophyse inférieure}}{\text{Segment proximal de la gonapophyse supérieure}} = 0{,}82 \text{ à } 0{,}88$$

$$\frac{\text{Filaments génitaux}}{\text{Pompe génitale}} = 3{,}5 \text{ à } 4$$

$$\frac{\text{Segment proximal de la gonapophyse supérieure}}{\text{Longueur de l'abdomen}} = 0{,}27 \text{ à } 0{,}29$$

(Quartier administratif de Phu-Qui (Province du Nghé-An-Annam) . . . . . 9 ♂♂

Concession du docteur LE ROY DES BARRES à Cho-Ganh (province de Ninh-Binh, Tonkin) . . . . . 3 ♂♂

Institut Pasteur de Hanoï.

L'Insectarium expérimental de l'Institut Pasteur de Saïgon : conception et fonctionnement,

Par M. Treillard.

Quelques-unes des expériences que nous avons mises en train lors de notre séjour au service du paludisme de l'Institut Pasteur de Saïgon (notamment celles que nous avons relatées sommairement ou signalées dans notre note préliminaire (1) sur la longévité anophélienne et l'influence de l'état hygrométrique de l'air sur cette caractéristique biologique) ont été effectuées dans l'Insectarium nouvellement construit et dont M. Bernard, directeur général et Mesnard, directeur local, avaient bien voulu nous charger de dessiner les plans et d'indiquer les principaux aménagements, consacrant à leur réalisation une somme importante. Nous voudrions accompagner les photographies que nous présentons de cette construction, terminée complètement en 1932, de quelques indications sur les principes qui ont guidé sa conception, et la façon dont nous avons essayé de répondre pratiquement aux principaux desiderata qui se présentaient à nous, sans nous étendre ici sur les modifications souhaitables auxquelles nous avons pensé depuis, ou celles qu'on nous a suggérées, tant pour perfectionner les installations présentes que pour parer à des inconvénients, plus ou moins graves, qui se sont révélés à nous ou à nos successeurs.

Nous avons pensé qu'entre l'observation dans le milieu naturel et l'expérimentation avec les appareils, plus ou moins artificiels du laboratoire, il y avait place pour « un aménagement approprié permettant, comme le dit le professeur Roubaud, de rapprocher le plus possible des conditions naturelles, le milieu où l'on tentera d'observer les mouches et les moustiques », car sans cela « dans beaucoup de cas on se heurtera à des échecs et on ne pourra déduire des résultats obtenus qu'une documentation imparfaite et grossière, image singulièrement déformée des réalités naturelles » (2).

Il fallait, en bref, chercher à obtenir une reproduction de la nature simplifiée pour la commodité, mais ni trop servile ni trop schématique. Nous avons pensé en outre pouvoir constituer là une réserve de matériel et un champ d'expérience pour les mesures prophylactiques.

(1) *Bull. Soc. Path. Exot.*, nº 7, p. 668-670.

(2) E. Roubaud. L'Insectarium expérimental de l'Institut Pasteur de Paris. *Revue Scientifique*, 1930, nº 5, 8 mars.

Notre idée directrice est exprimée par le plan ci-joint : on y verra que nous avons voulu mettre à la disposition de l'expérimentateur une série de cages de dimensions suffisantes (2 m. sur 2 m.) permettant la surveillance et la capture facile des insectes, et pouvant être soit isolées par des cadres mobiles, soit mises en communication l'une avec l'autre par deux, par trois ou toutes ensemble. Ces cages sont séparées de l'extérieur par des cadres garnis de toile métallique pouvant être doublés par des cadres garnis soit de verre, soit de bois ou de toile opaque, pour régler l'intensité de la

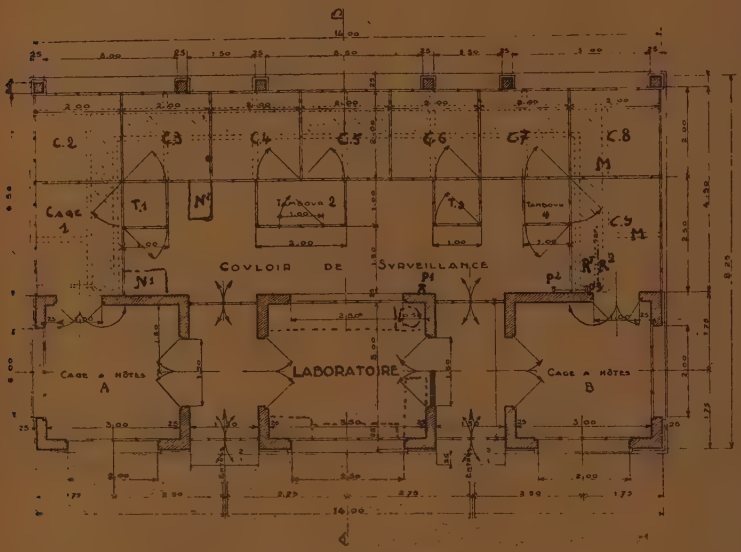


Fig. 7. — *Plan*.

température, de l'humidité ou de la lumière. Le sol est constitué par des caissons en ciment, dans lesquels on peut disposer soit de la terre, des roches ou de la végétation, soit des collections d'eau. Au centre des cages se trouve un canal qui contient de l'eau dont le courant, le volume, l'encombrement végétal peuvent être réglés. L'espace séparant le toit des cages du toit vitré général permet la circulation de l'air et peut servir à en agrandir la capacité (pour la fécondation des espèces eurygames, par exemple).

Il est évident qu'avec ce dispositif on ne peut obtenir toutes les combinaisons de facteurs climatiques possibles, comme il est loisible de le faire dans les grandes cages-étuves installées notamment

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 1. — *Façade principale.* Au centre, fenêtre du laboratoire. De chaque côté, fenêtres des cages à hôtes. On aperçoit, à droite, sous la toiture vitrée, les parois grillagées des cages.

Fig. 2. — *Couloir central.* On voit la toiture vitrée et les tambours d'entrée des cages.

Fig. 3. — *Façade postérieure.* On voit la ligne des cages grillagées. L'espace entre le toit des cages et la toiture vitrée permet la circulation de l'air et l'agrandissement possible des cages.

Fig. 4.

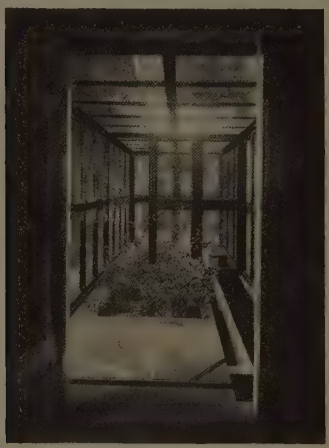


Fig. 5.

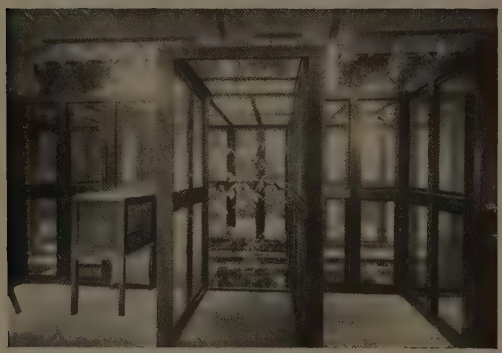


Fig. 6.

Fig. 4. — *Laboratoire central.* A droite, fenêtre sur l'extérieur ; à gauche, fenêtre sur le couloir de surveillance. Au fond, communication avec un des couloirs d'entrée.
Fig. 5. — *Une des cages* (n° 1 du plan) vue d'une des cages à hôte (A du plan) dont la porte a été ouverte. On distingue à droite le canal de circulation d'eau courante. Au centre, le caisson de ciment a été rempli de terre, d'eau stagnante renouvelée et planté de jeune palétuvier. Au fond, cage 2. Un des cadres de séparation a été enlevé à gauche pour permettre la communication des 2 cages.
Fig. 6. — *Une des cages* (n° 6 du plan) vue du couloir de surveillance. Au centre, la porte du tambour est ouverte. Les bacs ont été plantés ici de jeunes *Hevea* et de plantes de couverture. On aperçoit au fond et au-dessus de la cage, les arbres du jardin. A gauche du tambour, cage à lapin pouvant être mise en communication extérieurement avec la cage à insecte. On distingue le canal central d'eau courante.

aux Etats-Unis. Mais, outre que ces installations coûtent extrêmement cher, elles s'éloignent trop, croyons-nous, de l'ambiance naturelle. Néanmoins, par le réglage du courant d'eau, la fermeture à l'aide de cadres vitrés, l'action de ventilateurs, on peut arriver à obtenir, par exemple, des minima ou des maxima hygrométriques à peu près voulus.

Nous espérons que cet Insectarium qui a nécessité un sérieux travail d'élaboration et occasionné une dépense élevée aux Instituts Pasteur d'Indochine pourra, avec les modifications réclamées par l'expérience et l'usage, contribuer d'une façon utile et même indispensable à élucider les problèmes de biologie entomologique médicale, agricole ou autres qui de plus en plus se posent d'une façon pressante à l'hygiéniste tropical.

Institut Pasteur de Paris et Service antipaludique des Instituts Pasteur d'Indochine.

Aortites, anévrysmes de l'aorte, artérites chez les Annamites,

Par C. Massias.

Il est presque classique de dire que chez les Annamites les altérations de l'aorte sont rares. Coppin a pu écrire (1) : « les modifications de l'aorte et de ses valvules sont rarissimes », et il décrivait quatre cas d'aortite, le premier avec hypertension chez un alcoolique, le second, — trouvaille d'autopsie, — d'athérome aortique, le troisième, maladie d'Hodgson chez une femme de 28 ans, pression artérielle 23-7, Wassermann positif, avec décès, le quatrième réalisant le tableau d'anévrysme, avec Wassermann positif, pression 22-13. Coppin écrivait qu'il signalait le premier cas d'anévrysme indochinois.

I. — Anévrysme de l'aorte

Sambuc (2) et moi-même (3) avons publié chacun deux observations d'anévrysme aortique.

(1) Coppin. Note sur la fréquence des maladies de l'aorte chez les Annamites. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, V, janvier 1927, 14.

(2) Sambuc. Anévrysme de la portion ascendante chez un syphilitique. *Ibidem*, X, oct. 1932, 705-710. Anévrysme de l'aorte ouvert dans le poumon. *Ibidem*, XI, mars-avril 1933, 142-145.

(3) Charles Massias. Anévrysme de l'aorte ascendante. *Ibidem*, XII, janvier 1934, 112-113.

Les deux cas que j'ai vus se rapportent à des anévrysmes de la portion ascendante fortement saillant et soulevant la paroi thoracique.

L'un d'eux, âgé de 46 ans, syphilitique depuis 20 ans, jamais traité, était entré à l'hôpital pour crises d'angor. Vernes = 15, pression artérielle 16-5, pouls très faible à gauche, anévrysme de l'aorte ascendante, gros comme une orange, avec battements, expansion, souffle, gros cœur gauche. Le traitement Hg-Bi-As calma les crises d'angor, malheureusement le malade l'interrompit trop tôt.

Troisième cas personnel d'anévrysme de l'aorte.

ASCENDANTE : *Autopsie.* — Femme annamite de 38 ans, entrée en état d'insuffisance cardiaque aiguë, gros cœur gauche, souffle apexien d'I. M., souffle diastolique d'I. A., aorte sentie dans le creux sus-sternal, battements visibles dans le 2e espace intercostal gauche, œdèmes, pression artérielle 11-5. Vernes = 40. Urée sanguine croissante 0,45, 1,05, 2,05, descendant à 0,46 huit jours avant la mort. A l'*autopsie :* cœur énorme de 780 g. un des plus gros que j'ai vus. Le poids de la malade était de 38 kg. Orifice aortique, 9 cm., aorte ascendante, 14 cm., dilatation anévrysmale, paroi antérieure amincie avec une ulcération 1 × 2 cm. à 5 cm. des valvules. Périaortite intense et médiastinite. Aortite en plaques jaunes dures sur toute l'aorte thoracique. Autour de l'aorte un tissu rouge, granuleux de périaortite. Foie 1.700 g. hépatite parenchymateuse avec dégénérescence graisseuse, néphrite glomérulo-épithéliale et hémorragique. Aortite classique sans tréponèmes visibles sur coupes (Dodero).

II. — AORTITES. *Toutes vérifiées par des autopsies.*

Homme annamite de 45 ans, ancien syphilitique, tuberculeux (tuberculose cavitaire du poumon gauche et fibrocaséeuse du poumon droit). Cœur : 380 g., plaques fibrineuses de péricardite, paroi ventriculaire, 2 cm. 5, athérome de la grande valve de la mitrale et des valvules sigmoïdes, aortite en plaques tout le long de l'aorte ascendante et thoracique avec périaortite. Sclérose rénale et hépatique.

Femme annamite de 56 ans, entrée à l'hôpital pour ascite, œdèmes ; pression artérielle 13-11, pas d'albuminurie, oligurie, dyspnée, décès subit par syncope. A l'autopsie faite à 4 h. après la mort cœur de 350 g., la paroi ventriculaire gauche à 2 cm. 5 d'épaisseur, plaques calcaires sur l'aorte ascendante, athérome étendu à toute l'aorte thoracique, artères coronaires perméables, reins blancs, œdème pulmonaire.

Femme de 60 ans, apportée à la morgue pour autopsie médico-légale. Cœur de 450 g., sclérose coronarienne, aortite intense de la crosse et de l'aorte thoracique.

Annamite, 50 ans, autopsie médico-légale, une plaque d'aortite sus-valvulaire autour de la coronaire gauche perméable et athéromateuse.

Annamite, 66 ans, autopsie médico-légale, aortite athéromateuse de la crosse.

Cambodgien de 51 ans, autopsie médico-légale. Athérome péricoronarien à la naissance des coronaires. Il est fréquent de constater l'aortite à l'autopsie des malades ayant dépassé la soixantaine.

M. Sambuc (1), dans ses notes extrêmement intéressantes sur l'anatomie des indochinois d'après des autopsies, signale, à propos du cœur, des cas d'aortite : cambodgien de 51 ans, cœur de 300 g. ; chinois de 77 ans : cœur de 400 g., aorte dilatée avec I. A ; annamite de 64 ans : cœur de 720 g., aorte dure, très dilatée (12 cm.), I. A. La moyenne du poids du cœur selon Sambuc est de 232 g. pour les hommes, 188 g. pour les femmes.

Artériosclérose. — Il est incontestable que les lésions d'artériosclérose chez les Annamites existent très fréquemment. Elles sont même précoces. Il n'est pas rare de les voir à la cinquantaine. Les Annamites sont même des scléreux précoces.

L'artérite cérébrale avec ses séquelles : ramollissement, hémiplégie, est fréquente.

Gangrène des membres par artérite. — J'ai vu une fois une gangrène par artérite de l'artère fémorale et iliaque externe. Il s'agissait d'un homme entré à l'hôpital dans un état désespéré : le membre inférieur droit était gangrené jusqu'au genou, il avait l'*aspect d'un membre de cadavre d'un pavillon de dissection* : sur le pied peau violette, froide, tendons à nus, à la jambe muscles séparés les uns des autres, artères, nerfs, veines comme disséqués et tendus par des épingles, os à nu, le tout avec l'odeur cadavérique. On ne peut voir une gangrène pareille que chez un asiatique. Une amputation de cuisse sauva la vie du malade.

Les Annamites sont hypocholestérolémiques (2), c'est entendu : ils présentent tout de même des lésions artérielles et aortiques. Les médecins qui font de nombreuses autopsies les ont constatées.

Hôpital de Soctrang, Cochinchine.

L'hypertension artérielle chez les Annamites.

Par C. Massias.

A-t-on assez répété que les Annamites sont des hypotendus, des hyposphyxiques. C'est exact. Leur tension est de 11.7, 12.7 (Pachon), souvent 11.6, 10.6.

(1) Sambuc Notes sur l'anatomie des indochinois. *Bull. Soc. Méd. chir. Indochine*, XI, juin 1933. n° 4, p. 343.

(2) Charles Massias. Deux cas de lithiase biliaire chez des Annamites ; l'hypocholestérinémie chez les Annamites, *Revue méd. chir. des mal. du foie*, juillet-août 1934, Vigot édit. Paris.

Néanmoins il y a des exceptions. En voici des exemples. Nous les avons classées par âge, par sexe, et suivant qu'il y a azotémie ou non.

Toutes les analyses du sang ont été faites à mon laboratoire de l'Hôpital de Soctrang sur plasma oxalaté à 2 parties d'oxalate de Na pour 1.000 de sang total (GUILLAUMIN). L'urée a été dosée à l'hypobromite, les chlorures par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD modifiée par LAUDAT. La teneur en Cl est donnée par l'équation $Cl = \frac{n \times 3}{5}$, n étant le poids en chlorures par litre.

I. — Sans azotémie.

A. — *Avant 50 ans.*

Hommes. — 1° 34 ans, poids 38 kg. au Pachon, 14/10, insuffisance cardiaque, amibiase, Vernes = 5 ; 0 g. 22 d'urée, 3 g. 87 de chlore plasmatique.

2° Annamite, 43 ans, ancien syphilitique, hémiplégie gauche, P. A. 17-3, décédé d'insuffisance cardiaque. Urée 0,30, chlore 3,70.

3° Annamite, 42 ans, Vernes = 0. albuminurie 2 g., NaCl de l'urine 12,28 0/00. Urée sanguine 0,40, œdèmes avec épidermite P. A. 18-12.

Femmes. — 17 ans, Ire pare, éclamptique ; placenta de 1 kg., albuminurie 2 g., décès. P. A. 13-11. Urée 0,28, chlore plasmatique 4,20.

30 ans, œdème aigu pulmonaire, P. A. 16-12, saignée de 400 g. traitement ouabaïne et digitaline, Vernes = 0 ; par la suite a été revue ; survie pendant 3 ans La tension est de 12-8, cette femme a eu deux accouchements sans accidents.

34 ans, insuffisance cardiaque gauche, T. A. 17-12, pouls 125, galop, cœur dilaté, ascite, œdèmes, ouabaïne, digitaline. Urée 0,28, chlore 3,95, au bout de cinq jours P. A. 12-10.

35 ans, insuffisance mitrale, cœur dilaté, galop, pas d'albuminurie, Vernes = 5, urée 0 g. 20, chlore 3 g. 6, P. A. 15-6.

35 ans, insuffisance cardiaque gauche, galop, ascite, œdème, P. A. 13-10. Urée 0,45, chlore 3,95.

36 ans, enceinte de 8 mois, VIIIe pare, anémie à 1.350.000, insuffisance cardiaque gauche, accouchement prématuré, P. A. 15-11, urée 0,25, chlore 3,62, Vernes = 0.

41 ans, hémiparésie gauche, urée 0,50, Vernes = 0, albuminurie 1 g., P. A. 17-12. Revue un an après, reliquat hémiparétique (réflexes —) P. A. 15-11.

44 ans, XIe pare, grossesse gémellaire, œdèmes, *éclampsie*, accouchement artificiel, albuminurie 0,20, urée 0,40, chlore plasmatique, 4,56. Vernes = 3, P. A. 15-9.

A. — *Après 50 ans.*

Hommes. — 51 ans, hémiplégie gauche par ramollissement, P. A. 18-12, gros cœur gauche, pas d'albuminurie.

53 ans, 43 kg., P. A. 17-10, gros cœur gauche, pas d'albuminurie.

54 ans, 43 kg., P. A. 13-10.
56 ans, 55 kg., P. A. 14-10.
57 ans, 74 kg., P. A. 18-9, *glycosurie*.
56 ans, *hémorragie cérébrale*, coma, P. A. *30-14*, saignée de 400 g., urée 0,50, acécoline, angioxyl ; le lendemain et jours suivants hémiplégie droite sans aphasie P. A. 27-12. C'est le *plus fort hypertendu que j'ai vu* : 30-14 au moment du coma.
56 ans, insuffisance cardiaque avec dilatation, insuffisance mitrale et galop, œdème léger, ascite. P. A. 13-11. Décès par syncope.
Autopsie : cœur de 350 g., V. G. épais de 2 cm. 5 ; foie de 1.300 g., rate de 300 g., reins 240 g. et 170 gr. blancs : athérome prononcé de l'aorte thoracique. Coronaires perméables, flexueuses, athéromateuses. Pas d'infarctus du cœur. Œdème pulmonaire, ascite.

II. — Avec azotémie.

Femmes avant 50 ans.

17 ans (3197-32), *éclampsie*, Ire pare à terme, accouchement naturel, fœtus mort-né, fièvre 39°, albuminurie 6 g., urée 1,10, chlore 3,80, P. A. 16-11. Dans le L. C. R., urée 1,14, 0,40 d'albuminurie, 2 lymphocytes par millimètre cube. Décès, pas d'autopsie.
23 ans, insuffisance cardiaque gauche, P. A. 15-12, albuminurie 0,20, urée 1,08.
42 ans, Xe pare, accouchement gémellaire à 6 mois de deux fœtus mort-nés, insuffisance cardiaque aiguë.
P. A. *14-10*, Vernes du L. C. R. 56.
Urée : 1,52, 1,90, 1,94, 2,10, 2,34.
Chlore du plasma : 3,52, 3,50, 3,56, 4,60, 5 g.
Dans le L. C. R. : urée 2,10, NaCl 9,12.
Décès, pas d'autopsie.

Femmes après 50 ans.

59 ans, insuffisance cardiaque gauche, 0,68 urée, chlore 2,52. P. A. 12-10, albuminurie — 1.670.000 d'hématies.
62 ans, anasarque, bruit de galop, dilatation totale du cœur, P. A. *20-13*, Vernes = 2, 3.150.000 hématies, 13.000 leucocytes, urée 0,84, chlore plasmatique 4,20 ; quatre jours après, urée 1,14, chlore 4,22.

On remarque que certains de ces hypertendus sont anémiques en même temps.
La syphilis est rarement en cause. Dans un seul cas était associée la glycosurie.
Ces hypertensions se rattachent à la pathologie générale de l'hypertension artérielle. Ces hypertendus appartiennent à la catégorie des hypertendus blancs de Volhard, intoxiqués, scléreux, brightiques.
Un seul, atteint d'hémorragie cérébrale, pouvait être classé dans les hypertendus pléthoriques.

Hôpital de Soctrang, Cochinchine.

Immunité naturelle du Hérisson vis-à-vis du venin d'Abeilles,

Par Mme PHISALIX.

L'action vaccinante croisée des venins d'Abeilles et de Vipère aspic, leur action physiologique de même ordre portant ses effets principaux sur le tissu nerveux et le sang, m'ont engagée à rechercher si les animaux, tels le Hérisson, qui ont l'immunité naturelle vis-à-vis du venin de Vipère, l'ont également vis-à-vis du venin d'Abeilles (1).

La chose est d'autant plus vraisemblable que le Hérisson est un Insectivore, et qu'il se montre, comme le Crapaud, très friand d'Abeilles : introduit en effet dans une cage remplie d'Abeilles bourdonnantes, il entre dans une frénésie extraordinaire, exécute des sauts verticaux en se retournant bout pour bout, happe et croque les Abeilles qui le frôlent et celles qu'il saisit au vol. Il ne peut tolérer qu'elles circulent sur ses piquants, et surtout sur les poils de son manteau, se contortionne pour les y atteindre, et parvient à faire le vide autour de lui. L'un des sujets d'expérience a ainsi dévoré à la file 150 abeilles pourvues de leur aiguillon, et en outre 190 autres désaiguillonnées. Si par hasard quelqu'une s'accrochait aux parois buccales ou à la langue, il faisait comme le Crapaud en semblable occurrence, des efforts de déglutition, sans jamais chercher à expulser l'Abeille accrochée.

Cette observation est toutefois insuffisante à nous renseigner sur la résistance du Hérisson au venin, car la muqueuse gastro-intestinale est peu perméable aux venins riches en protéines, et d'autre part, le nombre de piqûres sous-muqueuses n'a pu être exactement déterminé.

Les abeilles employées à mes expériences proviennent toutes d'une même ruche de l'Ecole d'Apiculture de Charenton, ruche issue elle-même d'un essaim d'Abeilles sauvages récemment capturées en Auvergne.

J'ai opéré sur un groupe de six Hérissons adultes qui m'avaient été obligeamment donnés par M. BRUMPT.

(1) M. PHISALIX. Action vaccinante réciproque des venins d'Abeilles et de Vipère aspic. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, t. XXV, p. 581.

Technique

Le venin a été introduit sous la peau des Hérissons soit par piqûres directes, soit sous forme de macération des appareils venimeux entiers dans l'eau salée physiologique stérilisée.

Dans les deux cas, il est bon d'anesthésier légèrement les sujets avant de pratiquer les piqûres, qui sont sensibles, ou l'inoculation. C'est le chloroforme... à la Reine... qui a donné les résultats les plus rapides. Le sujet est ensuite attaché sur le dos par les quatre membres à un plateau, cette précaution devenant inutile lorsqu'il s'agit de faire simplement une inoculation.

Effets des piqures

Hérisson n° 1. — Un sujet mâle pesant 750 g. reçoit sous la peau rosée de l'aisselle et du thorax, les piqûres successives de 20 abeilles, qui laissent leur aiguillon dans les tissus, continuant d'instiller leur venin. Chaque piqûre se traduit par un tressaillement de l'animal, et rien d'autre. Aucun symptôme immédiat ou consécutif. La dose reçue correspond à environ 6 mg. de venin, une abeille pouvant instiller 0 mg. 30 de venin (pesé sec).

Hérisson n° 2. — Un deuxième sujet, femelle du poids de 1.000 g. reçoit successivement 12 piqûres sur le museau, qui le font éternuer, 20 piqûres sous l'aisselle gauche, 20 piqûres sous l'aisselle droite et la paroi abdominale, soit en tout 52 piqûres, correspondant à 15 mg. 6 de venin.

L'animal au réveil ne manifeste aucun symptôme, non plus que les jours suivants.

Effets de la macération des appareils venimeux

Les aiguillons, retirés avec leur vésicule de leurs filaments glandulaires par traction douce sur leur extrémité, sont plongés au fur et à mesure dans une petite quantité d'eau salée physiologique, stérilisée, et le tout abandonné au frais pendant une nuit. La masse est ensuite filtrée, sur batiste, puis chauffée pendant 30 m. à 60°. Dans ces conditions la toxicité du venin n'est pas modifiée ; le liquide est prêt à être inoculé.

Hérisson n° 3. — C'est une grosse femelle pesant 1.000 g. Elle reçoit sous la peau de la cuisse 3 cm³ de liquide correspondant à la macération de 100 aiguillons, soit 30 mg. de venin pesé sec ; aucun symptôme, aucune action locale.

Hérisson n° 4. — Ce mâle pesant 670 g. reçoit en tout sous la peau des cuisses 5 cm³ de macération provenant de 120 aiguillons, correspondant à 36 mg. de venin. Aucun symptôme, aucune action locale.

Hérisson n° 5. — Ce mâle pesant 785 g. reçoit comme les précédents la macération sous chaque cuisse, soit 6 cm³ en tout, correspondant à 190 aiguillons, ou à 56 mg. 4 de venin (72 mg. par 1.000 g. de poids). Cette forte dose ne détermine qu'une diminution passagère de l'appétit.

Ainsi le Hérisson paraît insensible aux effets du venin d'Abeilles. Dans les conditions biologiques ordinaires, il n'a rien à craindre des Abeilles sauvages dont il attaquerait les essaims ou les ruches, car il ne présente pas une surface suffisante aux piqûres, et happe activement les insectes.

En ce qui concerne sa résistance vis-à-vis du venin inoculé, elle est plus de deux fois supérieure à celle qu'il possède vis-à-vis du venin de Vipère, car 72 mg. de ce venin ne suffisent pas à tuer un Hérisson pesant 1.000 g., alors que cet animal succomberait à l'inoculation de 1 mg. de venin de Vipère.

MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ

L'immunité du Hérisson, qui est effective, n'existe cependant pas vis-à-vis de tous les composants du venin : c'est contre la neurotosine qu'elle est seulement marquée, alors que les globules rouges sont extrêmement sensibles à l'hémolysine : lorsqu'on fait darder l'aiguillon dans une goutte de sang, on distingue à l'œil nu le laquage qui s'étend rapidement de la pointe de l'aiguillon à toute la masse. Ce n'est pas d'ailleurs à cette action qu'est due la mort par le venin d'Abeilles, car *in vivo* le venin est assez dilué lorsqu'il parvient dans les vaisseaux et en trop faible quantité pour y produire cet effet brutal.

Le sang ou son sérum neutraliserait-il physiologiquement la neurotoxine ?

In vitro 1 cm^3 de sérum neutralise la dose de venin mortelle pour la souris et qui correspond au plus à ce que fourniraient une vingtaine d'aiguillons ; dans ces conditions on n'observe pas d'hypothermie et les sujets survivent, mais pour éviter la convulsion il faut employer des doses notablement plus élevées ; mais telles que le Hérisson les possède pour résister victorieusement aux piqûres ou à l'inoculation des doses élevées que nous avons employées.

Mémoires

Recherches sur les brucelloses humaines en Grèce,

Par P. Lépine et G. Pangalos.

Au 1er Congrès d'Hygiène méditerranéenne (Marseille, 1932), il a été émis le vœu qu'il soit poursuivi dans les pays intéressés une étude systématique des brucelloses portant notamment sur ceux des caractères biologiques de l'agent causal qui peuvent aider au diagnostic ou au traitement de la maladie (caractères Huddleson, intradermo-réaction à la mélitine, agglutination, etc.).

Nous avons, pour notre part, entrepris cette étude en ce qui concerne la fièvre ondulante en Grèce, et nous désirons rapporter les premiers résultats d'observations faites à propos du diagnostic des brucelloses humaines.

La question n'est pas, en soi, neuve pour le pays.

Il y a de nombreuses raisons, touchant aussi bien à la géographie humaine qu'à la clinique, de penser que la mélitococcie existe depuis fort longtemps en Grèce. La littérature médicale grecque, surtout pendant la période de l'occupation anglaise des îles Ioniennes, abonde en observations qui évoquent de façon frappante le tableau de la fièvre ondulante, et dès 1901 la maladie était bactériologiquement confirmée. Nous renvoyons le lecteur, pour tout ce qui a trait à l'historique et à l'état de la question de la brucellose en Grèce jusqu'en 1932, à l'excellent travail de S. Livierato (1).

Il y a lieu de souligner tout de suite que l'absence en Grèce de centre ou d'organisation chargé spécialement, comme cela existe en d'autres pays, de grouper les questions touchant à la fièvre ondulante, rend plus difficile les recherches systématiques sur le sujet, et a restreint considérablement le matériel d'étude mis à notre disposition.

Les examens que nous avons pu pratiquer provenaient, en effet, soit de spécimens adressés pour diagnostic à l'Institut Pasteur et à la Section de Recherches de l'Ecole d'Hygiène, soit de cas qui nous ont été obligeamment signalés, en clientèle ou dans les hôpitaux, par nos confrères, avec une complaisance à laquelle il nous est

(1) S. Livierato. La brucellose en Grèce, *Presse Médicale*, 6 février 1932, p. 198.

agréable de rendre hommage, mais dans des conditions qui n'ont pas toujours permis l'étude suivie ni complète des malades.

Il faut noter aussi que les cas aigus de fièvre ondulante observés à Athènes même sont relativement rares, et que, dans la pratique, ils sont presque tous importés d'autres régions de la Grèce.

En fait, durant les années 1932 et 1933 il a été observé en Grèce trois foyers de brucellose humaine : à Candie (Crète), dans la région de Volo (port de la Thessalie) et en Epire.

En dehors de ces foyers, on observe dans toute la Grèce des contaminations humaines sporadiques ayant pris naissance sur place, ce qui démontre une assez grande diffusion de l'épizootie.

Le foyer de Candie, assez limité, a pour origine le réveil à l'état aigu d'un foyer, ancien et latent, à la suite de l'importation récente d'un troupeau de chèvres laitières étrangères.

Le foyer épirote, centré par la ville de Janina, correspond à une région d'endémie chronique ancienne, depuis longtemps connu. Nous rattachons à ce foyer un de nos cas, originaire de Missolonghi (préfecture de l'Etolie-Acarnanie, mais que ses relations unissent épidémiologiquement à l'Epire).

Nous n'avons pas de renseignements épidémiologiques sur l'origine du foyer correspondant à la région de Volo. Mais d'après le nombre des examens que nous avons eu l'occasion de pratiquer, d'après la fréquence avec laquelle l'Institut Pasteur reçoit des échantillons pour sérodiagnostic ou des demandes de vaccins, il s'agit certainement du foyer actuellement le plus actif en Grèce, et on peut penser qu'il est de création récente. Il n'est pas limité aux environs immédiats de Volo, mais s'étend sur toute la région qui en dépend économiquement, jusqu'au Thermopyles où nous avons eu l'occasion d'observer des cas.

Les circonstances ne nous ont pas permis de procéder sur place à une enquête épidémiologique détaillée dans aucun de ces foyers, enquête qu'il serait désirable de pousser tant au point de vue épidémiologique humain qu'au point de vue de l'état sanitaire des troupeaux caprins et ovins, très nombreux en Grèce.

Nous avons essayé d'y suppléer dans une certaine mesure par l'envoi, à propos de chacun des cas que nous avons diagnostiqué, d'un questionnaire détaillé adressé soit au malade soit à son médecin, et portant non seulement sur la maladie elle-même (durée, rémissions, complications, etc.), mais sur les circonstances ou les habitudes qui ont pu la favoriser (profession, consommation du lait, etc.).

Nous devons noter à ce propos que, dans un certain nombre des cas qu'il nous a été donné de connaître, l'origine de la contagion est restée mystérieuse. Il s'agissait en général de sujets habitant

la ville, ne consommant que du lait cuit ou même n'en consommant jamais, et n'ayant pas de contact avec des sources possibles d'infection. Il faut se rappeler d'autre part, que les fromages (y compris le yaourt dont il est fait une large consommation) sont toujours faits en Grèce avec du lait bouilli, et qu'ils ne jouent ainsi pas de rôle probable dans la diffusion de l'infection.

Seule des produits laitiers, la crème fraîche est consommée sans cuisson préalable : son usage est du reste peu répandu en Grèce.

Nous connaissons un cas où il semble bien que la contamination ait eu lieu par l'intermédiaire des mouches. Il s'agit d'un homme que ni ses habitubes alimentaires ni son métier ne prédisposaient à l'infection, mais qui habitait au voisinage immédiat d'une étable abritant un grand nombre de chèvres et d'où s'envolaient des nuées de mouches tellement abondantes qu'elles avaient suscité des réclamations de l'entourage. Un examen pratiqué sur place nous a montré que des mouches, en contact constant avec l'urine et les déjections des chèvres infectées, avaient fort bien pu venir indirectement contaminer les aliments de notre malade.

Nous n'aborderons pas l'étude clinique des cas de brucellose observés en Grèce, sujet qui sera traité par nos confrères cliniciens. Notons seulement que parmi les cas que nous avons pu observer personnellement, chez deux malades (avec hémocultures positives), l'infection a revêtu une allure de méningo-encéphalite, et poursuivi un cours neurotrope avec évolution fatale.

Dans 24 cas qu'il nous a été possible de suivre et d'étudier particulièrement, nous avons pu isoler par hémoculture le germe causal. Ces 24 cas concernent 4 femmes et 20 hommes, mais nous ne tirons, de ces chiffres trop restreints, aucune conclusion quant à la fréquence relative de l'infection suivant le sexe des malades

Caractères Huddleson. — Nous avons soumis nos 24 souches récemment isolées, et comparativement toutes nos souches de collection, d'âge et d'origine très diverses, à l'épreuve des caractères de Huddleson (bactériostase et production d'H^2S).

Nous avons suivi d'une manière générale, dans la recherche de ces caractères, la technique employée par Taylor, Lisbonne et Roman (1), avec des résultats en concordance avec ceux de ces auteurs.

Pour la recherche de la bactériostase, nous avons employé les colorants mêmes de Huddleson, à savoir : la fuchsine basique à 1/25.000 et la thionine à 1/30.000 provenant de la « National Ani-

(1) Taylor, Lisbonne et Roman. Recherche sur l'identification des *Brucella* etc. *Annales Inst. Pasteur*, 1932, t. XLIX, p. 284.

lin Chemical C° » (1). Des essais pratiqués avec des colorants d'une autre provenance nous ont montré qu'ils étaient parfaitement utilisables, mais que le « taux bactériostatique » varie d'un échantillon à l'autre, ce qui oblige à un titrage préalable avec des souches connues.

Nous avons limité à ces deux colorants la recherche de la bactériostase. En effet, la combinaison des indications qu'ils donnent, permet le diagnostic de la variété du microbe, selon qu'il y a ou non culture, de la manière schématique suivante, qui correspond bien aux faits observés :

	Melitensis	*Bovis*	*Suis*
	—	—	—
Fuchsine basique (1/25.000e).	+	+	o
Thionine (1/30.000e)	+	o	+

Pour l'emploi, le milieu nutritif (gélose ordinaire ou gélose au foie), chargé du colorant à concentration bactériostatique, était coulé en boîtes de PETRI de grand diamètre.

Après solidification du milieu et séjour à l'étuve pour sécher l'eau de condensation, deux traits de crayon gras à angle droit sur le fond de la boîte délimitaient quatre secteurs d'égale surface, ensemencés respectivement avec le microbe à déterminer et avec un échantillon connu de chacune des variétés de *Brucella : melitensis*, *abortus ovis* et *abortus suis*; ainsi on avait toujours, en même temps que le résultat cherché pour le microbe identifié, les témoins de la réaction bactériostatique.

En ce qui concerne la recherche de la production d'H^2S nous avons donné la préférence à la méthode employant les carrés de papier saturé de réactif à l'acétate de plomb, placés au contact de culture, méthode aisée et qui permet, en remplaçant le papier chaque jour, de suivre avec précision l'intensité et la durée du dégagement d'H^2S.

Contrairement à HOFMANN et BARTSCH (2) nous avons trouvé aux caractères de la bactériostase par des colorants, pratiquée comme nous l'avons décrite, une constance suffisante pour être couramment utilisée avec sécurité, et dans la pratique ce caractère nous a même paru être plus fidèle que celui de la production d'H^2S. Sur ce dernier point nos constatations rejoignent celles de PAGNINI (3). Si, en général, le mélitocoque vrai ne produit pas d'H^2S, nous avons

(1) Ces colorants nous ont été gracieusement remis par M. le Pr. LISBONNE, à qui nous exprimons ici tous nos remerciements.

(2) HOFMANN et BARTSCH. *Zentralbl. f. Bakter. u. I.*, 1933, t. CXXIX, p. 449.

(3) PAGNINI. *Bol. Ist. Sieroterap. Milanese*, 1934, t. XIII, p. 145.

observé une souche au moins, qui était authentiquement par son origine et ses caractères bactériostatiques un *melitensis*, mais donnait lieu néanmoins à un dégagement abondant d'H^2S après 24 h. D'autre part l'étude de plusieurs *abortus* de collection nous a confirmé la valeur de la bactériostase (notamment en faisant rentrer dans le groupe *bovis* des germes étiquetés *paramelitensis*), mais nous a montré que la production d'H^2S peut manquer chez des souches d'*abortus* depuis longtemps isolées.

Ce qui importe surtout c'est que les résultats de nos recherches nous révèlent que, d'après les caractères Huddleson, *les 24 souches isolées par nous appartiennent toutes sans exception au groupe Brucella melitensis.*

En ce qui concerne les brucelloses humaines en Grèce, ces constatations appuyées pour la première fois sur des caractères biologiques précis, permettent d'affirmer le rôle à peu près exclusif de *Brucella melitensis* dans la genèse de tous les cas de fièvre ondulante.

Il est à noter que l'un de nos cas concerne un fermier qui s'était infecté en délivrant une vache après avortement. Son infection qui avait été considérée, en raison de son étiologie, comme due au Bacille de Bang était causée en réalité, comme les autres, par le microcoque de Bruce.

La seule souche isolée en Grèce où nous ayons trouvé à la *Brucella* incriminée les caractères *abortus* concerne une souche isolée (au Laboratoire du Ministère de l'Agriculture) de l'estomac d'un veau mort-né provenant d'un troupeau d'importation polonaise.

Si donc la pathologie humaine des brucelloses en Grèce paraît actuellement constituée uniquement par *Brucella melitensis*, il n'en reste pas moins possible, du fait de l'importation de bétail provenant des régions nordiques où sévit l'avortement épizootique, que cette exclusivité ne soit que transitoire, et qu'un jour on trouve en Grèce, comme cela est arrivé dans d'autres régions à prédominance d'infection par *Brucella melitensis*, des cas autochtones dus à un *abortus* acclimaté.

Milieux de culture. — Pour les hémocultures nous avons toujours employé le bouillon ordinaire en ballons de 250 à 500 cm^3.

Si les milieux liquides restent, par nature, les plus pratiques en vue de l'hémoculture, il faut reconnaître que, d'une manière générale, ils ne sont guère favorables à la culture des *brucella*, qui y reste toujours assez maigre, le mélitocoque marquant une préférence manifeste pour les milieux solides ou semi-solides.

Après l'isolement, pour l'étude et l'entretien du microbe, nous avons essayé tous les milieux solides préconisés par différents

auteurs à titre de milieux électifs : gélose glycérinée, gélose au foie, milieux de PETRAGNANI, de LŒWENSTEIN, de OLITZKI et GUREVITCH (1), etc. Aucun de ces milieux, dont certains comportent une technique de préparation délicate et onéreuse, ne nous a paru avoir d'avantages décisifs sur la gélose ordinaire, et nous avons observé les meilleurs résultats en employant le milieu proposé par l'un de nous (2), c'est-à-dire la gélose au lait, obtenue en incorporant au moment de l'emploi 10 à 20 o/o de lait stérilisé à de la gélose nutritive ordinaire légèrement acide (*p*H : 6,6 à 6,8) ; la croissance sur ce milieu aisé à préparer a toujours été plus abondante que sur n'importe lequel des autres milieux essayés. Il est à noter que ce milieu, excellent pour l'entretien de la vitalité des *brucella*, n'en modifie ni la morphologie ni les caractères biologiques. Notamment, les souches cultivées sur gélose au lait ne développent aucune tendance à l'auto-agglutination comme cela se produit parfois sur d'autres milieux.

AGGLUTINATION. — Nous avons adopté pour toutes les agglutinations en vue du séro-diagnostic de la brucellose, la souche *Brucella abortus suis* de l'Institut Lister qui doit être aujourd'hui considérée comme « standard » en vue de cette recherche. Elle nous a donné toute satisfaction par la constance de ses résultats sur plusieurs centaines d'examens. Pour nous limiter aux 24 sujets dont l'hémoculture a été positive, tous agglutinaient à un taux compris entre 1/250 et 1/1500. Dans les autres cas (malades à hémoculture négative, périodes de rémission ou convalescents) l'agglutination s'est toujours montrée positive, à un taux situé entre 1/100 et 1/2000.

Au cours d'essais répétés, nous n'avons pas observé de différences marquantes entre les agglutinations pratiquées avec sérum chauffé et celles pratiquées avec sérum non chauffé. Nous employons habituellement une émulsion de microbes vivants, mais l'expérience nous a montré qu'il était possible d'employer des émulsions de microbes tués, par la chaleur ou par des traces de formol, lorsque celles-ci n'avaient pas de tendance à l'agglutination spontanée.

Si nous n'avons pas trouvé l'agglutination en défaut dans les cas cliniques de mélitococcie, celle-ci ne nous a généralement pas non plus induits en erreur dans l'examen des sérums de témoins atteints d'autres affections, à condition d'adopter un taux limite suffisant (1/100) pour poser un diagnostic positif.

(1) OLITZKI et GUREVITCH. *Zentralbl. f. Bakt. u. I.*, 1932, t. CXXIII, p. 330.
(2) G. E. PANGALOS, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. CXI, p. 504.

Toutefois, il nous faut signaler que dans deux cas de méningite tuberculeuse, le sérum des malades a agglutiné notre souche standard en taux de 1/200, sans qu'il y ait eu lieu de soupçonner une brucellose concomitante ou ancienne.

Dans l'ensemble, le diagnostic de la brucellose par l'agglutination de *Brucella abortus suis*, souche Lister, s'est montré entre nos mains une méthode suffisamment sûre et fidèle. Cette souche paraît moins que les autres donner des résultats fallacieux entre des mains inexpérimentées, témoin le souvenir que nous gardons d'un incident survenu dans un hôpital, où le sérum d'un malade fournissait au laboratoire local une réponse négative avec la souche Lister et une agglutination au 1/500 avec un *melitensis* indigène : ce dernier résultat entraînant la conviction du laboratoire, alors que le même examen refait avec les mêmes souches nous a donné un résultat doublement négatif.

Pour le diagnostic rapide des microbes isolés, nous avons préparé différents sérums agglutinants en vaccinant des lapins, des moutons et des chèvres. Nous n'avons pu que difficilement obtenir ainsi des sérums agglutinant au delà de 1/200, et dans la pratique les sérums préparés nous ont paru fort inférieurs à ceux obtenus par une simple prise de sang chez un malade ou un convalescent choisi parmi ceux agglutinant jusqu'au millième.

Intradermo-réaction. — En vue de contrôler l'état allergique de nos malades et d'étudier son évolution avec le cours de la maladie ou sous l'influence du traitement, nous avons fait différents essais de préparation de mélitine ou d'abortine dont nous avons comparé la valeur par la recherche de l'intradermo-réaction chez des malades particulièrement typiques.

Nous avons d'abord essayé la méthode préconisée par Dubois et Sollier (1) qui consiste à partir d'un bouillon au placenta humain pour éviter les pseudo-réactions dues à l'allergie aux albumines animales du bouillon ordinaire.

Pour une raison que nous n'expliquons pas, la mélitine ainsi obtenue ne nous a donné que des résultats médiocres, inconstants dans un sens comme dans l'autre, c'est-à-dire que des cas avérés de brucellose sont parfois restés négatifs, et que par contre nous avons obtenu des résultats positifs chez des tuberculeux et des pneumoniques.

Nous sommes donc revenus à la méthode classique de Burnet (2), c'est-à-dire à la culture en bouillon peptoné gardée trois semaines

(1) Dubois et Sellier. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. CIX, p. 359.
(2) Et. Burnet. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1922, t. CLXXIV, p. 421.

à l'étuve avant la filtration. A condition d'apporter une attention particulière à la qualité de la viande servant à la préparation du bouillon, on obtient des filtrats généralement satisfaisants dont on peut retenir les plus actifs en les essayant, en l'absence de méthode pratique de titration, sur un malade choisi comme réactif.

En sélectionnant ainsi les préparations on arrive à choisir les meilleures : celles-ci nous donnaient habituellement des résultats positifs chez les malades, mais on reste toujours exposé à observer des pseudo-réactions chez des sujets atteints d'infections quelconques, apparemment indemnes de brucellose. En d'autres termes, avec les meilleures mélitines une intradermo-réaction négative accompagne généralement l'absence d'infection par le *melitensis*, mais une réponse positive n'exclut pas toujours la possibilité d'une pseudo-allergie.

Il faut tenir compte, aussi, de ce qu'il existe une catégorie de malades hypersensibles, sortes de « pan-allergiques », chez lesquels l'introduction intradermique de n'importe quelle substance hétérogène donnera lieu à une réaction positive. Il ne faut donc jamais négliger de faire sur le même sujet une réaction témoin avec le bouillon stérile filtré.

Ces différentes constatations restreignent malheureusement actuellement l'utilisation d'une méthode de diagnostic et d'étude des brucelloses des plus intéressantes, mais qui ne pourra prendre le développement qu'elle mérite que le jour où des perfectionnements dans la technique de préparation de l'antigène, et son titrage, donneront des mélitines actives, stables, d'un titre élevé, suffisamment purifiées pour éliminer les causes d'erreur qui subsistent encore.

CONCLUSION

1. L'étude générale des souches autochtones et étrangères que nous avons eues entre nos mains confirme la valeur des caractères culturaux attribués par HUDDLESON à la différenciation biologique entre les diverses races microbiennes de *brucella* (bactériostase et production d'H^2S).

2. L'étude de 24 souches humaines de *brucella* isolées en Grèce montre que toutes appartiennent au groupe *Brucella melitensis*, dont se trouve confirmé ainsi le rôle prépondérant dans la pathogénie des brucelloses de ce pays.

3. Nous recommandons comme meilleur milieu solide pour la culture des *brucella*, la gélose au lait.

4. La recherche de l'infection humaine par l'agglutination est une méthode sûre et fidèle à condition d'employer une souche cons-

tante dans son comportement : la souche *Brucella abortus suis* de l'Institut Lister répond parfaitement à ce but.

5. La recherche de l'allergie par l'intradermo-réaction à la mélitine donne des résultats d'un grand intérêt, malheureusement restreints en pratique par la difficulté actuelle de préparation d'un bon antigène, et par l'existence toujours possible de pseudo-réactions.

Institut Pasteur d'Athènes.

Typhus endémique bénin en Cochinchine.

Par Ch. Ragiot et P. Delbove.

En 1908, MM. Yersin et Vassal (1) à Nha-Trang, font mention pour la première fois en Indochine d'une affection rappelant le typhus exanthématique, survenue chez des Tonkinois originaires de Nam-Dinh et de Ninh-Binh.

Coppin en 1921 décrit une épidémie de fièvre analogue à Hanoï. Les premiers cas de typhus exanthématique publiés en Indochine avec examens de laboratoire ont été observés au Tonkin : Bablet, Mesnard et Polidori en 1926 signalent l'existence du typhus chez des prisonniers évacués de Nam-Dinh sur Hanoï. La même année Bablet, Mesnard et Bui-Quoc-Thanh publient une observation de typhus exanthématique simulant la Rage. Mesnard, Dordain et Stefani observent deux cas de typhus chez des enfants. En 1927, Gaultène et Mesnard rapportent à la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine trois nouveaux cas sporadiques et signalent que d'avril 1926 à août 1927, 110 cas ont été relevés sur le territoire du Tonkin.

En Cochinchine, Noc et Gautron en 1915 observèrent chez deux malades une fièvre indéterminée avec exanthème roséoliforme, pour laquelle ils pensent au typhus exanthématique.

H. Lavau et Henry G. S. Morin décrivent en 1928, le premier cas connu de typhus exanthématique bénin chez un prisonnier porteur de poux, à Sadec, atteint subitement de fièvre élevée à 40°, avec visage vultueux, injection conjonctivale, abattement, état typhique et apparition au sixième jour d'un exanthème « irrégulier

(1) Consulter pour la Bibliographie : Bablet. Résultat des recherches poursuivies sur les fièvres exanthématiques en Indochine depuis 1908. *Bulletin Soc. Path. Exotique* 8 et 9 février 1933.

comme une roséole ». L'inoculation au cobaye et la séro-réaction de WEIL-FÉLIX se montrèrent toutes deux positives.

L'un de nous, au Congrès de Médecine de Bangkok en 1930, a publié l'observation d'un malade, paludéen chronique présentant un état typhique accentué avec injection des conjonctives et larmoiement, langue sèche, rôtie, rouge sur les bords; albuminurie légère, sans signes pulmonaires, ni exanthème, chez qui l'hémoculture et le séro-diagnostic de WIDAL, étant négatifs, la réaction de WEIL-FÉLIX pratiquée à deux reprises fut positive avec la souche *Proteus* X_{19} anindologène (KINGSBURY) au taux de 1 p. 300 et négative avec les souches Metz et Syrie — guérison.

Tout récemment, E. VIEILLE et SOUCHARD ont observé à Saïgon un cas de fièvre fluviale du Japon. SOUCHARD, MARNEFFE et LIEOU ont fait une très minutieuse étude du virus qui avait été isolé.

Nous avons eu dans le courant de l'année dernière et cette année, l'occasion d'observer un certain nombre de malades dont l'histoire clinique présente des points communs avec les maladies du groupe Typhus, et en particulier avec le typhus actuellement désigné sous le nom de « Typhus endémique bénin ».

Sept de nos malades présentaient en outre une réaction de WEIL-FÉLIX positive.

Etude clinique de la maladie.

ETIOLOGIE. — Tous ces malades ont été hospitalisés durant le deuxième semestre de l'année, sans que l'on puisse établir de causes favorisantes froid ou chaleur.

Nos malades n'étaient pas particulièrement malpropres, aucun n'était porteur de poux.

Leur lieu de résidence était soit le centre urbain Saïgon-Cholon, soit la région boisée de l'Est ; aucun ne provenait de l'Ouest rizicole de la Cochinchine. Enfin leur profession était des plus variées, l'un agent de mairie, d'autres ouvriers agricoles.

Aucun de ces malades (laissé dans la salle commune de l'hôpital) n'a été cause de contamination des voisins de lit.

La difficulté est grande, d'établir le mode de début de l'affection, certains sujets observés, de médiocre développement intellectuel, ne fournissent que des indications vagues alors que les autres, ne s'observent pas suffisamment pour donner des renseignements précis. De plus tous les malades sont venus à l'hôpital tardivement, inquiets de voir leur affection traîner en longueur.

Prodromes. — Toutefois, cinq de nos malades ont accusé une période allant d'une demi-journée à cinq ou six (?) jours, au cours de laquelle serait apparu un malaise vague avec céphalée, insomnie, anorexie prononcée, lassitude, vertiges et fatigue, sensation désagréable n'empêchant pas le travail habituel, mais le rendant pénible chez certains par des douleurs généralisées à type myalgique ou des vomissements fréquents.

Début. — Le début de la maladie cependant paraît être brusque; en effet, tous ceux de nos malades qui étaient des paludéens anciens ont cru d'abord, être atteints d'un accès palustre avec frissons répétés et fièvre s'élevant brutalement et ont été surpris de ne pas voir leur accès céder comme à l'ordinaire.

En même temps les symptômes des jours précédents s'aggravent, ou leur fait suite tout un cortège de symptômes qui caractérise :

La période d'état. — *Céphalée* tenace, intense, occupant la totalité du crâne, plus marquée toutefois à la région frontale.

Insomnie très accusée en général; constante nuit et jour s'accompagnant même d'agitation nocturne et de délire. La prostration n'a été au contraire rencontrée qu'une seule fois.

Troubles nerveux : algies multiples considérées par les malades comme un facteur important de l'insomnie; douleurs à l'insertion tendineuse des muscles, ou courbature intense.

Rachialgie très marquée avec douleurs prédominantes aux masses sacro-lombaires, ou à l'articulation lombo-sacrée.

Myalgies multiples (quadriceps cruraux, gastrocnémiens deltoïdes, biceps et triceps brachiaux) exagérées par la pression des masses musculaires.

Etat saburral des voies digestives. — Langue sèche, saburrale, blanche ou jaunâtre au centre, rouge sur les bords, parfois d'un rouge vif au point que chez un de nos malades, sur la pointe écarlate apparaissait un piqueté rouge très intense, non hémorragique, donnant l'impression d'une langue scarlatineuse avant la desquamation; sans qu'il y ait toutefois d'enanthème.

Un autre de nos malades avait une langue sèche et fendillée.

Les vomissements sont fréquents, faciles sans caractères particuliers.

Une constipation opiniâtre est de règle.

Injection conjonctivale. — Parfois très marquée, intense, des petits vaisseaux parcourant le globe oculaire et montant à l'assaut du limbe scléro-cornéen sans qu'il y ait de trachome. Le plus sou-

vent sous les paupières demi-closes les globes oculaires apparaissent humides, brillants sans qu'il y ait larmoiement ni photophobie.

Eruption. — Du 4e au 6e jour de la maladie (nous semble-t-il, et ceci étant en milieu indigène toujours difficile à faire préciser) apparaît une éruption maculo-papuleuse, formée de taches rosées ou rouge vif, plus rouges en général que celles de la Dothiénenterie, saillantes, papuleuses, disparaissant sous la pression du doigt, mais pour réapparaître aussitôt après, de dimensions variables, de 1 à 2 ou 3 mm. de diamètre, non confluentes, et laissant entre elles des intervalles de peau saine. Non œdémateuses, non prurigineuses, non ombiliquées contrairement aux taches provoquées par les piqûres d'insectes, ces taches rappellent plutôt l'aspect d'une roséole maculeuse.

L'éruption ne s'est jamais faite en une seule fois, mais par poussées successives, en nombre éminemment variable, au cours de la fièvre ou après elle, mais n'ayant aucun rapport avec la chute thermique, contrairement à la rougeole. L'ordre d'apparition des éléments nous a paru être : base de thorax et flancs, thorax, antérieur, dos, fesses, cuisses, membres supérieurs. Elles ne respectent pas la face et nous avons pu en outre relever au niveau de la paume des mains d'un de nos malades des macules du même ordre, l'épaisseur de l'épiderme n'en ayant pas permis le soulèvement.

Ces taches qui disparaissent après s'être affaissées, sans passer par une teinte jaunâtre, ne sont pas des pétéchies au sens dermatologique actuel, à plus forte raison n'ont-elles jamais été purpuriques.

Jamais nous n'avons vu de tache princeps ni d'escharre d'inoculation.

En outre nous avons fréquemment noté de grands placards maculeux, rouge vif, voire même lie de vin, siégeant de préférence aux points de pression du corps sur le lit (sacrum, omoplates, etc.), persistants, tenaces, disparaissant momentanément sous la pression de doigt pour réapparaître aussitôt.

Ceci nous a paru être en relation étroite avec :

Une vaso-dilatation intense, qui persiste longtemps, même après la chute thermique tout en s'atténuant d'ailleurs. Le frottement de l'ongle sur la peau fait apparaître une raie d'abord rose puis rouge vif, de coloration uniforme, avec saillie des papilles cutanées, donnant un aspect de peau ansérine, et qui ne disparaît que très lentement.

— Une albuminurie légère semble assez constante tout au moins à l'état de traces.

— L'atteinte pulmonaire est constante : bronchite, congestion

des bases, voire même pneumonie avec épanchement séreux ou purulent. Il s'agit plutôt dans ces cas d'une complication pneumococcique liée à la sensibilité toute spéciale de l'Annamite au pneumocoque ; la simple congestion banale, de règle dans les cas de typhus endémique bénin, faisant le lit de l'infection pneumococcique.

— Les troubles circulatoires sont peu importants. Parfois assourdissement des bruits du cœur, le pouls est resté bien frappé, suivant en général la température.

Nous n'avons noté qu'une seule fois une chute passagère de la tension artérielle.

La plupart de nos malades impaludés de longue date étaient porteurs d'une grosse rate, il n'est guère possible dans ces circonstances d'attribuer à la splénomégalie une valeur séméiologique quelconque dans la question qui nous occupe.

ÉTUDE DE LA COURBE THERMIQUE. — Si le début paraît être brusque, d'après les dires des malades, l'ascension thermique est suivie d'un plateau à oscillations peu régulières.

La fièvre n'a pu être observée que dans quatre cas, et pour ces cas des complications pulmonaires existaient deux fois :

La défervescence a pu par contre être nettement observée dans certains cas : après quelques jours d'une fièvre élevée entre 39° et 40°5, la chute thermique se fait soit brusquement, soit en lysis à peu près régulier, soit en lysis avec oscillations importantes.

PÉRIODE DE TERMINAISON. — Après une durée totale que l'on peut évaluer entre huit et quinze jours la température du malade s'étant abaissée à la normale, sans qu'il y ait eu nettement crise urinaire l'état s'améliore, un certain bien-être apparaît et le malade crie sa faim ; les yeux perdent lentement leur aspect brillant, les taches cutanées pâlissent et ne disparaissent que tardivement, pouvant réapparaître de façon passagère.

Un seul de nos malades a présenté une fièvre prolongée due semble-t-il à de nombreux abcès. Aucun n'a présenté de rechute.

La guérison a été complète dans tous les cas.

LA RÉACTION DE WEIL-FÉLIX. — Nous avons utilisé pour cette réaction les 3 souches de *Proteus* X_{19} de notre collection : 2 souches indologènes Metz et Syrie et la souche aniudologène Kingsbury.

N'ont été considérées comme positives que les agglutinations se faisant avec un taux de dilution du sérum d'au moins 1/100 et vis-à-vis de une ou plusieurs de nos souches.

Sept de nos malades ont présenté une réaction positive soit avec une ou deux des souches, parfois avec les 3 souches.

Les chiffres maxima obtenus n'ont guère dépassé le taux du 1/500, vis-à-vis des seules souches Metz et Syrie, et du 1/300 vis-à-vis de la souche Kingsbury, qui dans l'ensemble des cas s'est montrée la moins agglutinable. Dans le typhus tropical des Etats Malais la souche Kingsbury serait au contraire, d'après LETHWAITE, la plus agglutinable.

Nous signalerons que chez un homme atteint de spirochétose ictérigène, récemment observé par nous, et qui présentait en outre une éruption de taches absolument identiques à celles que nous avons décrites plus haut, la réaction de WEIL-FÉLIX s'est montrée positive à plusieurs reprises et jusqu'au taux maxima de dilution au 1/300 : S'agit-il d'une coexistence des deux affections d'origine peut-être murine? Nous signalons le fait sans oser l'interpréter.

COMPLICATIONS. — Une seule complication a été observée : l'atteinte de l'appareil respiratoire par le pneumocoque, il est probable que chez l'Annamite, sujet hypersensible aux pneumococcies, cette atteinte doit être la complication de prédilection et tend à devenir le principal danger à soumettre à une thérapeutique intense *et pouvant faire errer le diagnostic parfois.*

Voici à titre d'exemple l'observation d'un de nos malades.

Ng-v-X..., 38 ans, coolie journalier, habitant une paillotte à la limite Saïgon-Cholon entre à l'Hôpital Indigène de Cochinchine le 12 octobre 1933.

Quoique ancien paludéen et syphilitique de longue date il était jusqu'au 29 septembre 1933 en bon état de santé ; quand assez brusquement sa tache journalière lui est devenue pénible à accomplir. Un état d'asthénie de plus en plus marqué, avec anorexie, régurgitations, et légère sensation fébrile s'est alors installé.

Le 6 octobre, la rachialgie et les myalgies obligent le malade à s'aliter ; des symptômes graves apparaissent ; état vertigineux avec céphalée en casque, intense ; fièvre élevée ; agitation nocturne allant jusqu'au délire (selon les dires de sa femme). Un point de côté situé vers la pointe de l'omoplate gauche, exagéré par une toux augmentant progressivement de fréquence provoque une dyspnée pénible.

C'est pourquoi on nous l'amène.

A l'entrée, l'état d'asthénie et de torpeur sont extrêmes, ce malade ne répond aux questions qu'on lui pose qu'avec grande difficulté.

Le faciès est ici encore absolument caractéristique : sous des paupières demi closes, les yeux sont extrêmement brillants, humides, mais sans larmoiement ; les conjonctives sont injectées de petits vaisseaux montant vers le limbe cornéen (pas de trachome). La face est rouge, vultueuse ; en découvrant le malade, on constate qu'à travers le reflet bronzé du paludéen chronique, le tégument porte, surtout aux points de pression mais aussi en des endroits divers (fosses sus et sous-épineuses), une série de plaques rougeâtres que la pression fait pâlir, ressemblant à un rash ; il s'agit d'une vaso-dilatation intense. En même temps, on compte

sur le corps plus de 200 taches légèrement papuleuses allant de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'une lentille. Taches rouge vif, disparaissant sous la pression du doigt pour réapparaître aussitôt après, disséminées sur tout le corps, plus abondantes à la face, au tronc, à l'abdomen et aux cuisses, quelques taches palmo-plantaires sont nettes, mais non saillantes à cause de l'épaisseur de l'épiderme de ces régions. Ni tache princeps ni tache noire.

Les lésions pulmonaires sont importantes :

A gauche submatité au sommet et à la partie moyenne en avant et en arrière ; avec augmentation des vibrations thoraciques, en arrière vers le tiers moyen souffle tubaire entouré d'une couronne de sous-crépitants ; frottements pleuraux dans l'aisselle. A droite foyer de râles sous-crépitants et souffle aux deux temps dans la zone omo-vertébrale. Râles de congestion simple à la base.

La langue est sèche, fuligineuse, rouge aux bords.

Le foie normal, l'abdomen souple mais le côlon descendant est encombré de matières.

La rate est volumineuse, son bord inférieur descend dans la fosse iliaque gauche.

Le cœur est bon, le pouls bien frappé.

Les urines très légèrement albumineuses.

La température est à 40°.

Les symptômes précédents, surtout la présence de taches nous font penser que nous ne sommes pas en présence d'une pneumonie banale ; une hémoculture est pratiquée qui révélera un germe du groupe entérocoque ; un séro-diagnostic T. A. B. est négatif mais la réaction de Weil-Félix se montre positive : souches indologènes Metz et Syrie 1 p. 300 ; souche anindologène Kingsbury 1 o/o.

Le lendemain, 13 octobre, même état général, température 40°-40°4, pouls 110, respiration 40, urine 0 l. 500, hautes en couleur. 273 taches sur le corps. Pas d'hématozoaires dans le sang. Réaction de Weil-Félix identique Metz et Syrie 1 p. 300 ; Kingsbury 1 o/o.

Le même jour deux cobayes reçoivent chacun par voie sous-péritonéale 2 cm³ 5 de sang du malade (inoculation qui se montrera négative par la suite).

Le 14 octobre, les signes pulmonaires à droite tendent à disparaître, état général médiocre ; pas d'hématozoaires vus dans le sang. 135 taches sur le corps. L'examen des crachats montre de rares diplocoques, Gram positif.

Le 15 octobre 111 taches ; le 16 octobre 65 taches, la température fait une chute brusque à 37°8 le soir, les signes pulmonaires à droite ont à peu près disparu mais le poumon gauche présente encore un souffle tubaire ; une nouvelle réaction de Weil-Félix donne alors les taux suivants : souches Metz et Syrie 1 p. 500, Kingsbury 0.

Les jours suivants, l'état général s'améliore, la température rectale oscille, et oscillera jusqu'à la sortie du malade, entre 37° et 37°5. Le 20 octobre le malade se sent bien, il s'alimente normalement ; une radioscopie pulmonaire montre « à gauche un voile triangulaire à base axillaire, à pointe vers le hile, au milieu duquel il y a quelques petites pommelures (Dr Duval).

Le 21 octobre, la réaction de Weil-Félix est : Metz 1 p. 500, Syrie 1 p. 300, Kingsbury 0.

L'amélioration continue les jours suivants, il ne subsiste plus le 26 octobre que des sous-crépitants à gauche, au niveau du foyer primi-

tif, mais la base gauche devient submate et de nombreux râles fins apparaissent.

Quelques taches nouvelles sont apparues au genou gauche.

Le WEIL-FÉLIX est encore Metz 1 p. 500 ; Syrie 1 p. 300 ; Kingsbury 0.

Le 28 octobre une ponction exploratrice de la plèvre gauche retire un peu de liquide citron-clair.

Les jours suivants, le nombre de taches varie dans de faibles mesures.

Le 4 novembre, réaction de WEIL-FÉLIX : Metz 1 p. 500, Syrie 1 p. 150, Kingsbury 0

Une radiographie faite le 7 novembre montre « Tramite » plus accentuée à gauche avec quelques ganglions sur le bord du hile (Dr DUVAL).

Le 9 novembre, le coolie sort de l'hôpital, son état général est très satisfaisant, il lui reste une douleur vague dans l'espace omo-vertébral gauche ; la base gauche est le siège d'une respiration rude et d'une expiration prolongée mais le murmure vésiculaire s'entend parfaitement. La rate est restée à son volume antérieur.

DIAGNOSTIC ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES. — Sans vouloir insister sur des possibilités d'erreur avec la rougeole, la variole, la méningococcie, l'endocardite maligne, différentes affections peuvent simuler ce syndrome.

a) La dothiénenterie ; l'hémoculture peut lever les doutes, le sérodiagnostic de WIDAL qui est parfois positif dans le typhus exanthématique vrai, s'est montré constamment négatif chez nos malades même à la fin de la maladie ;

b) le typhus récurrent ;

c) la fièvre fluviale du Japon ou Tsutsugamushi dont l'escharre cutanée est visible ;

d) la spirochétose ictérigène dont plusieurs cas ont été décrits récemment en Cochinchine, le taux de l'urée sanguine et surtout l'inoculation au cobaye, reproduisant au début, la maladie typique, lèveront les doutes ;

e) la dengue d'Extrême-Orient, qui laisse des arthralgies prolongées et parfois graves pendant la convalescence.

Nous nous sommes donc trouvés en présence d'une affection atteignant les adultes seuls, évoluant en huit à quinze jours, caractérisée après une période prodromique de malaise général par un début brusque avec frisson, fièvre élevée, symptômes nerveux, digestifs et pulmonaires, sans prostration avec injection conjonctivale ; suivie d'une fièvre en plateau ; au cours de laquelle apparaît un exanthème à poussées successives atteignant le tronc, les membres et même la face ; à défervescence le plus souvent brusque, mais parfois en lysis, avec ou sans recrudescence et se terminant par la guérison.

Ce syndrome clinique s'accompagnant d'une séro-réaction de WEIL-FÉLIX positive, nous paraît appartenir au groupe des typhus.

Ce syndrome s'écarte du « typhus exanthématique de l'ancien

monde » (Nicolle) de gravité extrême, où la prostration est intense et où l'éruption se fait en une seule poussée respectant toujours le cou, la nuque et la face ; du Tsutsugamushi par l'absence de l'escharre d'inoculation ; de la fièvre boutonneuse de Connor, appelée par D. et S. Olmer « Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen », par l'absence de tache noire, l'inconstance du Weil-Félix, constamment négatif à la période d'état et positif seulement à la convalescence.

Ce syndrome se rapproche du tabardillo, de la fièvre de Sao Paulo, de la fièvre de Dehli, du typhus de Megaw, de la maladie de Nathan Brill, de la fièvre de Hone, de la fièvre de Volhynie, mais surtout du typhus tropical de Fletcher et Lesslar étudié par R. Lethwaite où cependant la souche de *Proteus* X_{19} qui donnait le taux d'agglutination maximum était la souche Kingsbury faiblement agglutinée par le sérum de nos sujets ; mais surtout du typhus endémique bénin de la région toulonnaise étudié par Plazy, Germain et Marçon dont le rat serait l'animal réservoir des virus (Marcandier et Pirot) et que ces auteurs ont nettement individualisé.

Hôpital Indigène de Cochinchine Cholon et Institut Pasteur de Saïgon.

Matières colorantes injectables,

Deuxième note

Par J. Peirier.

II. — Soluté injectable de bleu de méthylène.

Les traitements nouveaux de la lèpre attirent toujours vivement l'attention des médecins et des hygiénistes coloniaux. Certains d'entre eux ont été d'une durée des plus éphémères, tels l'emploi de l'Hydrocotyle aux Antilles, de l'Eparseno aux Philippines, du *Bixa orellana* au Brésil, etc... Chacune de ces drogues avait donné de telles améliorations que l'engouement s'en était suivi, mais bientôt aussi la déception, déception due au manque de constance du médicament, vite changée d'ailleurs en certitude d'une inefficacité totale.

Il faut donc accueillir avec réserve les résultats publiés dans cet ordre d'idées.

Nous reconnaissons toutefois que les observations rapportées récemment par le Dr Montel présentent un grand intérêt ; au sur-

plus, ce qui frappe dans ce traitement original de la lèpre, est l'emploi d'un colorant *sulfuré*, le bleu de méthylène, pour l'amélioration rapide, des manifestations cutanées de la lèpre. Ce point — semble-t-il — mérite attention : on peut se demander en effet si le bleu de méthylène est un antiseptique de choix pour le Bacille de HANSEN ou s'il n'est qu'un adjuvant du traitement chaulmoogique classique, n'améliorant que les manifestations cutanées lépreuses.

L'avenir dira bientôt si le Dr MONTEL a été bien inspiré en adoptant le bleu de méthylène.

On peut regretter que le Dr MONTEL n'ait donné aucun renseignement sur la préparation du soluté injectable qu'il emploie ; nous sommes persuadé qu'un soluté isotonique, ajusté au pH sanguin supprimerait les nombreux accidents d'intolérance qu'il met si bien en relief dans sa troisième note (*Bulletin de la Société Médico-chirurgicale de l'Indochine* de mai 1934). Il relate en effet : fatigue générale, poussée fébrile, anorexie, constriction pharyngée, picotement de la muqueuse buccale, fourmillements rappelant des piqûres d'épingles ; bref, tout ce qu'il nomme plus loin « phénomènes d'intolérance dits de sensibilité personnelle ».

Or, il est admis, à peu près partout aujourd'hui, que la douleur ressentie dans certaines injections est due à l'action des solutions acides ou alcalines sur les tissus et sur les terminaisons nerveuses, action attribuable à la différence de concentration des ions H, c'est-à-dire à la différence du pH existant entre la solution injectée et les liquides de l'organisme. La neutralisation des solutions acides par l'alcalinité sanguine est d'ailleurs lente ; ce fait explique la durée des accidents douloureux ; les manifestations d'intolérance persistent tant que la neutralité n'est pas obtenue. La neutralisation des solutions alcalines étant impossible, les douleurs et les accidents peuvent persister indéfiniment.

Il y a donc intérêt à amener les solutions injectables à un pH sensiblement voisin du pH sanguin ; cette règle devient une nécessité pour le cas particulier du bleu de méthylène.

Pour préparer le soluté injectable, nous suivrons les mêmes règles que nous avons mentionnées au sujet du violet de gentiane :

1° Recherche des métaux toxiques et des altérations ;

2° Isotonie de la solution ;

3° Ajustement au pH sanguin ;

4° Injection au lapin.

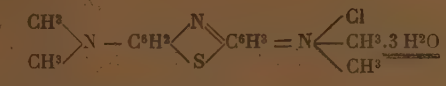
Le Bleu de méthylène inscrit au Codex sous le nom de chlorure de tétraméthyldiaminodiphénylthiazimium, est une thionine obtenue en oxydant le dérivé diméthylé du violet de LAUTH par le perchlorure de fer en présence d'hydrogène sulfuré.

1° *Recherche des métaux toxiques et des altérations.* — Là encore il y a lieu de voir si l'oxydant employé n'est pas toxique. La recherche de l'arsenic, du plomb et du zinc a été négative dans les échantillons dont nous disposons.

Nous signalons que certains échantillons de bleu subissent, du fait du climat tropical, une altération assez profonde consistant en une dissociation en H^2S et triméthylamine à odeur repoussante. De tels produits doivent être rejetés.

Il importe enfin de vérifier, comme le fait judicieusement observer Cattelain (*Annales des Fraudes et Falsifications* de mai 1934), que le bleu de méthylène est entièrement soluble dans l'alcool méthylique ; certains échantillons commerciaux contiennent, en effet, un chlorure double de zinc et de tétraméthylthionine, corps différent du bleu de méthylène et qui présenterait des inconvénients de causticité pour une solution injectable.

2° *Isotonie de la solution.* — Le bleu de méthylène ou chlorure de tétraméthylthionine



a pour poids moléculaire 373,7.

Une solution de 10 g. par litre est rendue isotonique par une quantité de saccharose de 94 g.

La loi de Raoult montre en effet que l'abaissement du point de congélation du soluté à 1 o/o est de :

$$\Delta = 1.850 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{373,7} = -0°052$$

le saccharose correspondant est par suite donné par l'expression :

$$\frac{0,56 - 0,052}{0,054} = 9,4 \text{ o/o ou } 94 \text{ g. o/oo.}$$

Pas plus que pour le violet de gentiane, le chlorure de sodium ne convient.

La solution de bleu saccharosée doit être neutralisée.

3° *Ajustement au pH sanguin.* — La solution de bleu de méthylène à 1 o/o a un pH = 3,57 (pour 97 millivolts à 30°) ; elle présente donc une acidité notable sensiblement voisine de N/1000. Pour neutraliser cette acidité, nous ajoutons des quantités croissantes de soude N/10 et nous prenons le pH après chaque addition.

C'est ainsi qu'avec la soude N/10, on trouve :

Solution de bleu à 1 o/o	cm³ de NaOH N/10 ajoutés.	Millivolts	pH
10 cm³	0 cm³	94	3,57
10	0,1 cm³	272	6,49
10	0,2	327	7,39
10	0,3	340	7,60
10	0,4	362	7,98

Ces chiffres permettent la construction de la courbe de neutralisation du soluté de bleu de méthylène (voir plus loin).

Dès lors, la formule du soluté injectable peut être précisée de la façon suivante :

Solution A	Bleu de méthylène	10 g.
	Eau bidistillée	250 cm³
	Soude N/10	Q. S. pour pH = 7,4
	Eau bidistillée	Q. S. pour 500 cm³
Solution B	Saccharose	94 g.
	Eau bidistillée	Q. S. pour 500 cm³

La préparation de cette solution doit être confiée au pharmacien.

4° *Injection au lapin.* — Un lapin supporte aisément 1 cg. par kg. Nous n'avons pas constaté le moindre trouble chez l'animal injecté. Pas de prurit nasal, pas de hoquet, pas de convulsions.

Usages. — Le traitement de la lèpre suivant la technique du Dr MONTEL a été entrepris à l'Hôpital de Bach-Mai par le Dr THÉRON.

ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE DU RÔLE TAMPON DE CERTAINES SOLUTIONS ALCALINES

Il devenait dès lors intéressant de faire l'étude physico-chimique d'un certain nombre de solutions de sels alcalins, pouvant jouer le rôle de tampons dans le soluté de bleu de méthylène saccharosé, ces sels assurant la stabilité de la dissolution ; cette étude devait permettre notamment de trouver les conditions optima de solubilisation du bleu de méthylène.

On sait que ces systèmes tampons sont constitués par les sels à acides faibles (acétique, citrique, etc...).

Nous examinerons successivement les résultats obtenus avec le phosphate disodique, l'acétate de sodium, le citrate trisodique, le glycérophosphate de sodium, le cacodylate de sodium, le chaulmoograte acide et le chaulmoograte neutre de sodium.

Nous avons donc employé pour neutraliser, ou, du moins, pour ajuster le soluté acide de bleu de méthylène au pH sanguin :

1° la solution double normale de phosphate disodique;
2° la solution normale d'acétate de sodium;
3° la solution trois fois normale de citrate de sodium;
4° la solution double normale de glycérophosphate de sodium;
5° la solution double normale de cacodylate de sodium;
6° la solution normale de chaulmoograte de sodium;
c'est-à-dire des solutions:

1° de phosphate disodique à 358 g. de $PO^4Na^2H.12H^2O$ pour 1.000 cm³;

2° d'acétate de sodium à 136 g. de $CH^3COONa.3H^2O$ pour 1.000 cm³;

3° de citrate trisodique à 357 g. de $C^6H^5O^7Na^3.5,5H^2O$ pour 1.000 cm³;

4° de glycérophosphate de sodium à 306 g. de $PO^4Na^2C^3H^7O^2.5H^2O$ pour 1.000 cm³;

5° de cacodylate de sodium à 205 g. de $C^2H^6AsO^2Na.2,5H^2O$ pour 1.000 cm³;

6° de chaulmoograte acide de sodium (1) à 302 g. pour 1.000 cm³;

7° de chaulmoograte neutre de sodium à 308 g. de $C^{17}H^{31}CO^2Na$ pour 1.000 cm³.

Voici l'ensemble des résultats obtenus et la courbe de neutralisation dans chaque cas particulier :

1° Solution double normale de phosphate disodique
pH = 8,42 (pour 390 mv.).

Solution de bleu à 1 o/o	cm³ de solution ajoutés	F. e. m. millivolts	pH
10	0	129	4,15
10	0,1	335	7,52
10	0,2	339	7,58
10	0,3	340	7,60

2° Solution normale d'acétate de sodium
pH = 7,67 (pour 344 mv.).

10	0	130	4,16
10	0,5	276	6,58
10	1,0	289	6,77
10	1,5	302	6,98
10	2,0	314	7,17
10	2,5	320	7,27
10	3,0	321	7,29
10	3,5	322	7,31
10	4,0	328	7,40
10	4,5	330	7,60

(1) Chaulmoograte de soude saturé aux trois quarts (Voir *J. Ph. Ch.*, 1931, p. 426).

3° SOLUTION TROIS FOIS NORMALE DE CITRATE DE SODIUM
pH = 7,57 (pour 338 mv.).

Solution de bleu à 1 o/o	cm³ de solution ajoutés	F. e. m. millivolts	pH
—	—	—	—
10	0,0	119	3,98
10	0,5	290	6,78
10	1,0	300	6,95
10	1,5	307	7,06
10	2,0	310	7,11
10	2,5	311	7,13
10	3,0	312	7,14
10	3,5	316	7,21
10	4,0	318	7,24
10	4,5	320	7,27
10	5,0	322	7,31
10	5,5	325	7,35
10	6,0	326	7,37

4° SOLUTION DOUBLE NORMALE DE GLYCÉROPHOSPHATE DE SODIUM
pH = 8,47 (pour 393 mv.).

10	0,0	84	3,41
10	0,1	289	6,76
10	0,2	312	7,15
10	0,3	324	7,34
10	0,4	328	7,39
10	0,5	332	7,47
10	0,6	338	7,57
10	0,7	339	7,58

5° SOLUTION DOUBLE NORMALE DE CACODYLATE DE SODIUM
pH = 7,60 (pour 340 mv.).

10	0,0	115	3,92
10	0,5	306	7,04
10	1,0	318	7,24
10	1,5	323	7,32
10	2,0	327	7,39
10	2,5	333	7,44
10	3,0	335	7,52

6° SOLUTION NORMALE DE CHAULMOOGRATE DE SODIUM SATURÉ AUX TROIS QUARTS
pH = 7,60 (pour 340 mv.).

10	0,0	105	3,75
10	0,5	233	5,85
10	1,0	253	6,18
10	1,5	270	6,45
10	2,0	273	6,49
10	2,5	280	6,62
10	3,0	282	6,65
10	3,5	288	6,75
10	4,0	302	6,98
10	4,5	326	7,37
10	5,0	339	7,58

7° Solution normale de chaulmoograte neutre de sodium pH = 8,66 (pour 405 mv.).

10	0,0	115	3,92
10	0,5	295	6,86
10	1,0	302	6,98
10	1,5	310	7,11
10	2,0	320	7,27
10	2,5	328	7,40
10	3,0	355	7,89

Toutes ces courbes sont sensiblement superposables, ou, si l'on veut, présentent quatre groupes de deux courbes de même allure : soude et phosphate disodique, acétate et citrate sodiques, glycérophosphate et cacodylate sodiques, chaulmoograte neutre et acide.

Ces courbes permettent de voir immédiatement quelles sont les quantités de solutions tampons, et par suite, les doses de substances médicamenteuses que l'on peut incorporer à une solution de bleu de méthylène à 1 o/o pour stabiliser la solution et l'adapter au pH sanguin.

Prenons un exemple : Soit à préparer une solution de bleu de méthylène à 1 o/o, avec le cacodylate de sodium comme sel tampon, nous préconisons la technique suivante :

Solution A	Bleu de méthylène R. A. L.	10 g.
	Eau bidistillée	250 g.
	Solution 2N de cacodylate (pour pH = 7,4)	200 cm³
	Eau bidistillée	Q. S. pour 500 cm³
Solution B	Saccharose pur	94 g.
	Eau bidistillée	Q. S. pour 500 cm³

Mélanger A et B. Filtrer. Prendre le pH. Répartir en ampoules de 5 ou 10 cm³. Tyndalliser.

La solution qui, pour nous, présentait le plus grand intérêt était celle de bleu de méthylène au chaulmoograte de soude ; elle est très délicate à préparer ; les pH des diverses solutions doivent être rigoureusement ajustés, le mélange doit être extemporané et l'injection rapide : toutefois, une lente floculation est inévitable.

On prend :

Solution A pH = 3,28	Bleu de méthylène	10 g.
	Soude N/10 pour pH = 5,41	10 cm³
	Solution de saccharose à 94 o/oo	Q. S. pour 500 cm³
Solution B pH = 9,07	Solution N/10 de chaulmoograte	250 cm³
	Solution de saccharose à 94 o/oo	Q. S. pour 500 cm³

Faire le mélange extemporanément, ce pH est de 7,24 ; injecter aussi rapidement que possible.

Le chaulmoograte saturé aux trois quarts présente la même floculation.

On peut penser que le fer contenu dans le bleu est la cause de cet inconvénient, le chaulmoograte de fer étant complètement insoluble. Pour éliminer ce métal, on peut, au préalable, traiter la solution de bleu par un excès d'ammoniaque, chauffer à l'ébullition, refroidir, filtrer. Evaporer à sec pour chasser NH^4Cl et reprendre par l'eau. Refaire la solution d'après la technique précédente.

Toutes ces précautions sont parfaitement inutiles, car le chaulmoograte de sodium précipite le bleu de méthylène comme un alcaloïde.

L'incompatibilité est donc absolue et les solutions doivent être utilisées séparément.

BLEU DE MÉTHYLÈNE ET SÉRIE THIONIQUE
(Note préliminaire).

On peut accumuler le soufre dans la molécule des sulfites :

1° par simple ébullition d'une solution de sulfite alcalin avec du soufre, on obtient ainsi un thiosulfate ou hyposulfite :

$$SO^2\begin{cases}ONa\\SNa\end{cases} \quad \text{ou } S^2O^3Na^2;$$

2° par action du gaz sulfureux sur une suspension de bioxyde de manganèse ; il se produit un dithionate ou hyposulfate qu'on transforme en sel de baryum soluble, puis en sel alcalin :

$$\begin{matrix}SO^2-ONa\\|\\SO^2-ONa\end{matrix} \quad \text{ou } S^2O^6Na^2;$$

3° par action du gaz sulfureux sur une solution de thiosulfate alcalin ; on obtient un trithionate :

$$SO^2\begin{matrix}ONa\\\Sigma S\\ONa\end{matrix}SO^2 \quad \text{ou } S^3O^6Na^2;$$

4° par action de l'iode sur une solution de thiosulfate alcalin ; on obtient un tétrathionate :

$$SO^2\begin{matrix}ONa\\\Sigma S^2\\ONa\end{matrix}SO^2 \quad \text{ou } S^4O^6Na^2;$$

5° par action d'un double courant de SO^2 et de H^2S sur de l'eau

tiède ; on obtient un acide pentathionique qu'on sature par le carbonate de sodium :

$$SO^2 \begin{matrix} ONa \\ \Sigma S^3 \\ ONa \end{matrix} SO^2 \quad \text{ou} \quad S^5O^6Na^2.$$

Tels sont les sels alcalins de la série thionique :

$S^2O^3Na^2$ thiosulfate de sodium
$S^2O^6Na^2$ dithionate de sodium
$S^3O^6Na^2$ trithionate de sodium
$S^4O^6Na^2$ tétrathionate de sodium
$S^5O^6Na^2$ pentathionate de sodium.

La solution suivante est essayée dans le traitement de la lèpre par M. le Dr de Raymond, Directeur Local de la Santé au Tonkin :

Bleu de méthylène	10 g.
Thiosulfate de sodium	50 »
Saccharose	97 »
Eau distillée	Q. S. pour 1.000 cm³.

Laboratoire d'Hygiène de Hanoi.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 7 AOÛT 1934

PRÉSIDENCE DE M. FONTOYNONT, PRÉSIDENT

Au sujet d'une ostéo-arthrite tuberculeuse,

Par M. GRIMES et M. LÉCOANET.

Voici une observation qui nous a paru présenter quelques particularités dignes d'être notées, touchant le problème de l'infection tuberculeuse chez le malgache.

Il s'agit d'un indigène d'une quarantaine d'années, récemment entré dans le service de l'un de nous pour surexpertise.

Cet homme habite l'Extrême-Sud et il a fait une grande partie du voyage à pied sans paraître autrement fatigué ; ceci ne laisse pas que de nous étonner ; car son dossier, volumineux, nous apprend qu'il est pensionné à 100 o/o depuis 1931 pour les affections suivantes :

1° Tuberculose pleuro-péritonéale, empâtement et submatité de la fosse iliaque gauche, avec zones intercalaires de sonorité.

2° *Ostéo-arthrite tuberculeuse* du genou *droit* caractérisée par une grosse tuméfaction fluctuante de l'articulation, sensibilité extrême, impotence du membre, flexion permanente à 35° environ, mauvais état général.

Une autre pièce de son dossier atteste qu'en 1930, le malade ne pouvait pas marcher : à ce moment, il ne peut se rendre de Bekily à Fort-Dauphin pour répondre à sa convocation par suite d'arthrites liquidiennes des *deux* genoux.

Or, que trouvons-nous en juin 1934 ?

Du côté des articulations d'abord :

Quelque chose de curieux : aucune trace clinique des lésions à droite incriminées, si vous vous souvenez dans l'expertise de 1931.

Par contre, à gauche, un genou globuleux, avec choc rotulien et augmentation de volume du cul-de-sac supérieur, sans œdème ni chaleur. L'ostéite ne se manifeste que par un point douloureux très localisé au niveau de la partie interne du plateau tibial.

La flexion est limitée à 40° environ. Pas de mouvements anormaux. Pas d'atrophie sensible. Pas de tuméfaction ganglionnaire. Les autres articulations sont intactes.

Enfin, le malade n'accuse aucune douleur spontanée et marche d'une façon normale. Contrastant avec le peu d'intensité de ces symptômes

fonctionnels, la radiographie nous montre des lésions importantes, au moins en ce qui concerne les épiphyses :

L'articulation elle-même semble peu touchée ; à peine y a-t-il à l'extérieur un léger pincement entraînant un *genu valgum* minime, mais les plateaux tibiaux, et surtout les condyles, offrent des zones de décalcification et de raréfaction osseuse, avec présence d'une géode au niveau du condyle externe et de nombreuses plages érosives sur les bords. Dans l'ensemble : lésions destructrices avec décalcification et fontes osseuses localisées, dont quelques-unes, à l'emporte-pièce, avec leur liseré sombre, sont en voie de réparation. Bien que d'ordinaire on soit accoutumé à rencontrer une disposition un peu différente des lésions, la constatation de cette image radiologique est un argument de poids en faveur d'une étiologie tuberculeuse.

La première idée qui vienne en effet à l'esprit devant ce peu de signes fonctionnels et la bilatéralité des lésions antérieurement signalée, c'est celle d'une syphilis ; or, radiologiquement, une ostéo-arthrite syphilitique, la seule forme discutable ici, donnerait sans aucun doute à ce stade, des lésions constructives avec réaction d'hyperostose, condensation et épaississement du périoste.

Cliniquement d'ailleurs, on ne constate pas les plaques de blindage propre à la synovite tertiaire. Le malade ne présente, par extraordinaire, aucun stigmate de syphilis. Son indice photométrique est à 3 pour le péréthynol, à 6o pour la résorcine.

Une ostéo-myélite passée à la chronicité ou d'emblée chronique, aurait contre elle l'évolution clinique, le siège uniquement épiphysaires, l'absence de séquestres nets et de plages osseuses épaissies.

La gonococcie, qui ne fait pas toujours que lécher les articulations, n'en attaque pas moins avant tout la synoviale. Elle prend bien rarement une allure aussi torpide et quand elle touche à l'os, c'est pour faire de la condensation et boursouffler les épiphyses, amenant dans ce cas rapidement l'ankylose.

Enfin, lorsqu'on aura éliminé les causes traumatiques, nerveuses, dystrophiques ou autres dont le diagnostic différentiel s'impose ici, *on se rappellera que notre malade a un passé tuberculeux reconnu bien avant l'apparition des accidents articulaires.* Il a fait à un moment donné un épisode péritonéo-pleural certain, qui a d'ailleurs évolué très favorablement, car on ne trouve plus aucune manifestation du côté de son abdomen souple partout et non douloureux, avec transit normal.

L'état général actuel est très satisfaisant — la température varie entre 37° et 37°5 — le poids est de 63 kg. pour 1 m. 67.

Cependant, l'examen du poumon conclut à des séquelles pleurales avec atteinte discrète du parenchyme, adénopathies hilaires et médiastinales.

La toux et l'expectoration sont rares, mais l'homogénéisation des crachats recueillis après lavage d'estomac met en évidence le bacille de Koch et signe ainsi une tuberculose pulmonaire évoluant à bas bruit.

Il serait illogique de ne pas rattacher à la même étiologie son ostéo-arthrite, une fois éliminés les autres diagnostics. Ce qui reste troublant, c'est que l'expertise de 1931 parle du genou *droit* : il est difficile d'admettre un lapsus. Nous n'avons malheureusement pas pratiqué de radiographie au niveau de ce genou, cliniquement sain ; elle nous eût peut-être montré des lésions osseuses consolidées. Sachant qu'il y a eu

auparavant atteinte bilatérale des séreuses, on pourrait être autorisé à admettre que l'infection n'a fait qu'effleurer le genou droit, avant de se cantonner à gauche.

Sans vouloir trancher la question, il n'en reste pas moins à noter d'une façon particulière :

1° L'évolution lente et bénigne de cette tuberculose du genou chez un malgache, avec minimum de signes fonctionnels, sans tendance à la fistulisation ni à l'ankylose.

2° L'atteinte relativement minime de la séreuse articulaire en regard des lésions osseuses. Ceci éclaire singulièrement le pronostic malgré l'éventualité, toujours possible chez un tuberculeux, d'un réveil de virulence.

Le traitement de l'ostéo-arthrite en est, très heureusement pour le malade, simplifié, car sa tuberculose viscérale contre-indiquerait de toute façon une intervention sanglante.

L'immobilisation elle-même ne semble pas actuellement de mise, car lorsqu'une tuberculose articulaire évolue par extraordinaire sans signes fonctionnels marqués, c'est la gravité des lésions osseuses qui commande impérieusement le repos.

Ce n'est pas le cas ici.

Il semble préférable de s'en tenir au traitement local le moins traumatisant : repos et mobilisation prudente, révulsion légère, et surtout à un traitement récalcifiant auquel on peut associer efficacement des injections d'huile iodée ou de lipiodol.

Dans l'état actuel des choses, il est permis de penser que le malade continuera à tenir tête à l'infection bacillaire si l'on se rappelle — et c'est sur ce point que nous voudrions insister — la façon dont il s'est tiré déjà d'une atteinte de son péritoine et de sa plèvre.

On a déjà constaté comment la tuberculose pulmonaire s'amendait parfois spontanément d'une façon surprenante chez le malgache. L'observation de ce malade, tuberculeux avéré, offre un exemple de résistance inattendue de la part de ses séreuses successivement touchées. Elle est intéressante à opposer à la gravité que l'on connaît de la même infection évoluant en particulier en milieu africain.

Au sujet d'un cas de sporotrichose du larynx,

Par MM. Grimes et Lecoanet.

Le 26 avril 1934 se présente à la consultation un homme de 23 ans, Ranaivo Pierre, qui se plaint de dysphonie et de tuméfactions volumineuses au niveau de la région cervicale droite et de la région thoracique à gauche.

Cet homme avait présenté, il y a deux ans, une tumeur du même genre dont on voit la cicatrice d'incision au niveau de la branche horizontale du maxillaire, à droite et 1 cm. environ au-dessus du bord libre, et depuis une dizaine de mois sont apparues les tuméfactions qui n'ont fait qu'augmenter de volume jusqu'à ce jour.

A l'examen clinique, nous constatons :

1° A droite, un groupe de tuméfactions (au nombre d'une dizaine environ), formant une masse non douloureuse conglomérée, de consistance ferme, engainant le sterno-cléido-mastoïdien, sauf au niveau de ses chefs inférieurs et de son insertion mastoïdienne et se mobilisant avec lui ; pas d'adhérence avec le maxillaire. Cette masse était, par contre, adhérente, en certains points, à la peau qui avait pris à ce niveau une teinte violacée. Pas trace, cependant, de fluctuation vraie et de ramollissement. La tumeur avait rejeté sur la gauche, le larynx et la trachée.

2° A gauche, un chapelet de petites tuméfactions, dures, mobiles, de la grosseur d'un gros pois à celui d'une noisette, s'étendant dans la région sus-claviculaire, tout le long du bord antérieur du sterno jusque dans la région mastoïdienne,

3° Une tuméfaction dans la région thoracique gauche, du volume d'un œuf de pigeon, à environ deux travers de doigt au-dessus du mamelon gauche, non adhérente à la peau, ni aux plans profonds, immobilisée par la contraction du pectoral.

Cet homme toussait et crachait depuis quelques mois, avait continué son travail avec quelque fatigue, mais sans amaigrissement marqué, sans température et sans augmentation du pouls.

Nous pensions pouvoir attribuer la dysphonie qu'il présentait, aphonie presque complète et unitonalité de sa voix, à une compression de son récurrent droit par la tumeur volumineuse qui avait déplacé, en masse vers la gauche, larynx et trachée.

Un examen laryngoscopique nous permit de constater au niveau de la glotte les modifications suivantes :

Muqueuse non modifiée — ni rouge, ni pâle. Luette étroite et mince.

Intégrité de la corde vocale droite, non modifiée dans sa texture blanche, nacrée et normalement mobile.

La corde vocale gauche et l'aryténoïde du même côté sont masqués par une tumeur de la grosseur d'une noisette dont le grand axe est parallèle à l'axe de la glotte, de consistance relativement ferme et recouverte d'une muqueuse absolument normale.

Tumeur et corde sont absolument fixées et immobiles.

Extérieurement, déviation vers la gauche d'un larynx non augmenté de volume et nullement douloureux et des trois premiers anneaux de la trachée.

Les deux premiers diagnostics qui s'étaient présentés à l'esprit : celui de poumon syphilitique ou d'adénopathie tuberculeuse ont dû être, après réflexion, écartés.

Le premier, celui de poumon syphilitique, à cause de l'absence de douleur laryngée, une lésion semblable du larynx, si elle avait été une gomme syphilitique devant obligatoirement s'accompagner de périchondrite, par conséquent de douleur provoquée et d'augmentation de volume de l'organe. D'autre part, la muqueuse n'était nullement rouge et l'épiglotte était intacte.

De même, les tuméfactions extérieures ne nous donnaient point l'aspect de lésions syphilitiques, surtout cette tuméfaction rétro-mastoïdienne qui n'existe pas dans la syphilis. Aussi il était peu probable que des adénopathies tertiaires aussi anciennes et aussi nombreuses n'aient pas évolué, comme il eût été normal vers la fonte et l'ulcération.

Dans la deuxième hypothèse, de lésion tuberculeuse du larynx, nous aurions rencontré une muqueuse largement décolorée, un poumon de coloration jaunâtre sucre d'orge et il est très probable que la dysphonie se serait accompagnée, étant donné les lésions obligatoires des arytinoïdes, d'une dysphagie intense. La tuméfaction de la région mammaire gauche aurait été, suivant son point de départ, adhérente au périoste ou adhérente à la peau.

Nous devions donc éliminer de toute façon syphilis et tuberculose.

L'évolution très lente de l'affection élimine le sarcome ; l'adhérence à la peau écarte l'hypothèse lymphadénome et la formule leucocytaire normale ne nous permet pas de retenir la maladie de HODGKIN, la localisation des tuméfactions qui tendraient à nous faire croire qu'elles n'étaient pas d'origine ganglionnaire (pas d'adénopathie axillaire ni crurale), l'allure particulière de la lésion laryngée, la localisation de la première lésion au niveau du maxillaire avec cicatrice adhérente, nous ont fait penser que nous pouvions nous trouver en présence d'une affection mycosique et probablement sporotrichosique.

Après avoir éliminé définitivement la syphilis (Vernes, 4), la tuberculose (radiographie, examen des crachats), nous avons prélevé au niveau d'une des tuméfactions des éléments pour une biopsie : cette biopsie nous a donné les résultats suivants : Nous ne nous trouvons pas en présence d'un ganglion, stroma conjonctif très développé, bourré de cellules lymphatiques et de nombreux polynucléaires, fonte par place avec, à la périphérie, des cellules géantes et des cellules lymphoïdes. Néoformations vasculaires considérables. Pas d'endartérite ni de périartérite.

Enfin, en ponctionnant une des tumeurs qui paraissait la moins

dure et en injectant à l'intérieur 1 cm³ de sérum physiologique stérile, nous avons pu arriver à retirer un peu de suc dont une partie a été ensemencée sur Sabouraud et une autre a servi à un examen direct.

L'examen direct nous a montré deux spores ressemblant à celles d'une sporotrichée; l'ensemencement a donné naissance à une culture ressemblant à une culture du genre sporotrichée.

L'identification définitive sera confiée à des spécialistes.

Enfin, le diagnostic sera précisé par la sporo-agglutination.

Nous ajouterons que le traitement ioduré intensif (6 g. par jour) a amené une fonte excessivement rapide (en un mois, restitution *ad integrum*) de cette masse du volume égal à celui de la tête d'un fœtus de huit mois. La lésion thoracique avait déjà disparu au bout de huit jours.

Le larynx revu au bout de trois semaines avait repris un aspect normal; les deux cordes étaient mobiles, mais très fortement congestionnés, ce que nous pouvons attribuer facilement à l'action de l'iodure.

L'état général a été amélioré (augmentation de poids d'un kg.); aucune réaction sur un foyer pulmonaire possible.

L'intérêt de ce cas repose sur la rareté des observations de sporotrichose laryngée. Moure, Laurens n'en parlent pas. Langeron et Lèche s'y arrêtent à peine. De Beurmann et Gougerot citent trois cas de localisation secondaire sur la *muqueuse* du larynx au cours de sporotrichoses disséminées. Leur évolution semble, au début, influencée par le traitement ioduré tout autant que les lésions cutanées, mais reste essentiellement grave.

Il est à noter que nous ne sommes pas en présence ici d'une localisation de ce genre, mais d'un nodule sous-muqueux, dont la coexistence avec les autres lésions et la régression par le traitement permet d'affirmer la nature sporotrichosique. Des cas de ce genre ne semblent pas avoir été signalés. Il est possible qu'ils passent souvent inaperçus, confondus qu'ils sont avec des lésions syphilitiques; un ensemble de localisations étranges nous a permis, par hasard, de pouvoir en déterminer un cas.

Institut d'Hygiène Sociale de Tananarive.

SÉANCE DU 4 SEPTEMBRE 1934

PRÉSIDENCE DE M. FONTOYNONT, PRÉSIDENT

A propos des mesures de prophylaxie prises contre la peste à Tananarive,

Par V. PELLETIER et A. SEYBERLICH.

Le 20 juillet 1934 à 14 h., le nommé R.... meurt à Andraisoro, village distant de Tananarive de 6 km. environ.

Informés de ce décès à 15 h. nous procédons à la prise des frottis d'organes qui sont examinés vers 16 h. c'est-à-dire 2 h. après le décès.

L'examen des frottis qui renferment en abondance du bacille de YERSIN (dûment contrôlé à l'Institut Pasteur les jours suivants par les épreuves habituelles), les circonstances du décès — Pneumonie ayant évolué en 3 jours, crachats hémoptoïques terminaux ? — nous permettent d'affirmer qu'il s'agit de peste pulmonaire.

L'Agent d'hygiène se rend immédiatement sur les lieux :

Le cadavre est enterré au cimetière spécial, et 5 contacts directs rèvèlés par l'enquête sont isolés à 17 h.

Deux tireurs de pousse, qui durant la maladie avaient emmené, à deux reprises, le malade chez un médecin indigène de la ville, sont recherchés et mis en surveillance sanitaire.

Ainsi 3 h. après le décès les mesures de prophylaxie étaient prises.

L'intérêt de cette communication est de montrer la rapidité avec laquelle l'organisation actuelle nous permet d'intervenir en présence d'un décès suspect, de façon à réduire les risques de contagion au minimum dans une agglomération aussi importante que Tananarive.

Pour le district de Tananarive-banlieue dont certains villages sont éloignés de la Capitale de 50 km., les mêmes mesures sont toujours prises dans la journée du décès.

Bureau Municipal d'Hygiène (Tananarive).

Considérations sur la rage du chien et du chat à Madagascar, en particulier à Tananarive,

Par G. Girard.

(*Résumé de la communication*).

La documentation rassemblée au cours de ces douze dernières années par l'Institut Pasteur a permis de faire les constatations suivantes :

1° *Rage du chien.* — Le nombre d'animaux reconnus enragés après inoculation au lapin est en progression constante, mais cet état de choses est la conséquence des cas sans cesse plus nombreux enregistrés sur des chiens de Tananarive.

Les statistiques sont des plus significatives et, pour les 6 premiers mois de 1934, la ville compte 15 cas sur les 18 confirmés pour l'ensemble de l'île.

Par contre, le fléau qui sévissait fortement à Tamatave il y a 12 ans est en régression si marquée que, depuis 1926, 3 cas seulement ont été contrôlés expérimentalement.

Le chiffre des personnes traitées a suivi de ce chef les mêmes fluctuations : pour Tananarive, 10 à 15 o/o de la totalité des traitements appliqués jusqu'en 1926; la proportion oscille entre 30 et 40 o/o depuis 8 ans. Pour Tamatave, de 15 à 32 o/o jusqu'en 1924; de 1 à 6 o/o depuis 10 ans.

Les difficultés rencontrées par les agents de l'autorité pour la mise en œuvre des mesures de police sanitaire sont la cause de cette situation à Tananarive. L'exécution des prescriptions se heurte trop souvent à l'indifférence et à l'opposition de la population; la destruction des chiens errants qui sont légion et qui constituent le principal réservoir de virus s'imposerait, mais elle est pratiquement inopérante par suite de la topographie de la ville et de l'étendue de ses faubourgs.

Toutefois, la majorité des personnes appelées à subir le traitement sont mordues par leur propre chien ou par un animal dont le maître est connu. Cette constatation doit inciter les propriétaires de chiens à les mieux surveiller et notamment à les empêcher de sortir la nuit, car c'est à cette circonstance qu'ils doivent être contaminés par les chiens errants qui rôdent autour des habitations, en quête d'eau ou de nourriture.

2° *Rage du chat.* — Aucun cas n'avait été confirmé jusqu'en 1928 malgré que 12 inoculations aient été effectuées avec le bulbe

de chats suspects. En 1929, on en enregistre deux, puis un chacune des quatre années qui suivent, deux enfin pour le premier semestre de 1934.

L'élevage du chat s'est beaucoup développé depuis qu'une propagande des plus louables a fait connaître le parti que l'on pouvait tirer de cet animal dans la lutte contre le rat, surtout dans un pays d'endémie pesteuse.

A ce point de vue, il n'est pas inutile de définir le rôle que nous assignons au chat comme collaborateur de notre prophylaxie : destruction des rongeurs de l'habitation où bientôt sa seule présence suffit à les éloigner définitivement. Sa place est au foyer de son maître et non au dehors; et c'est précisément parce que cette notion est perdue de vue et que trop de gens laissent circuler librement leurs chats, que ce qui a été dit ci-dessus, à propos de la rage du chien, s'applique intégralement à celle du chat.

Il y a là une source de danger à ne pas méconnaître.

Institut Pasteur de Tananarive.

Note sur un cas de Spiroptérose,

Par H. POISSON.

Un *Spirocerca sanguinolenta* a été trouvé à Moramanga par un médecin à l'autopsie d'un chien dans le médiastin droit et envoyé au Service vétérinaire pour identification.

C'est là un habitat erratique et aberrant, ces spiruridés étant généralement placés dans des tumeurs de l'œsophage ou dans les parois de l'aorte (1). Ici il était libre et non dans une tumeur; il est possible que sa provenance soit d'une néoplasie œsophagienne ouverte du côté externe de cet organe au lieu d'avoir comme à l'ordinaire l'orifice du côté interne. On pourrait rapprocher cette observation de celle très ancienne de COURTEN (1712) qui, dans une tumeur de l'aorte avait vu ces parasites presque sortis du côté externe et sur le point de se trouver libres dans la cavité thoracique (2).

Le parasite était une jeune femelle non encore ovigène.

(1) RAILLET a signalé des habitants très divers à ce parasite « Sur la diversité d'habitat du spiroptère ensanglanté. *«in Bull. de la Soc. centr. de Médecine vétérinaire*, 1892, p 274.

(2) RAILLET. *Traité de Zoologie médicale et agricole*, 2e édition, 1895, p. 537.

La spiroptérose est assez répandue dans l'île (1) et est susceptible d'engendrer des symptômes rabiformes (2); mais comme à Madagascar la rage sévit à l'état permanent dans les centres comme Tananarive par exemple, il sera toujours prudent lors de l'autopsie d'un chien mordeur, même porteur de tumeurs à spirures, d'envoyer les centres nerveux à l'Institut Pasteur pour inoculation au lapin.

(1) 30 cas ont été enregistrés à Tananarive en 1933 à la clinique du Service vétérinaire (rapport annuel de 1933).

(2) POISSON. Spiroptérose et rage chez le chien. *Bull. de la Soc. des Sciences médicales de Madagascar.* Nouvelle série, n° 1, juin 1926, p. 19.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.